

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-521943

(P2001-521943A)

(43) 公表日 平成13年11月13日 (2001. 11. 13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
C 0 7 B 61/00		C 0 7 B 61/00	Z 4 C 0 6 9
C 0 7 D 207/08		C 0 7 D 207/08	4 C 2 0 4
207/09		207/09	4 H 0 0 6
209/12		209/12	5 B 0 4 6
209/14		209/14	5 B 0 7 5
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 64 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-519377(P2000-519377)
(86) (22) 出願日 平成10年11月4日 (1998. 11. 4)
(85) 翻訳文提出日 平成12年4月25日 (2000. 4. 25)
(86) 国際出願番号 P C T / E P 9 8 / 0 6 9 6 8
(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 2 3 5 8 7
(87) 国際公開日 平成11年5月14日 (1999. 5. 14)
(31) 優先権主張番号 9 7 4 0 2 6 2 0 . 5
(32) 優先日 平成9年11月4日 (1997. 11. 4)
(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (E P)

(71) 出願人 セレ
C E R E P
フランス国、エフ-92506 リュエイ・マ
ルメゾン、リュ・ダントン 128
(72) 発明者 オルバト、ドラゴ
フランス国、エフ-59000 リル、リュ・
ドゥ・ラ・ポルト・ディブレ 11
(74) 代理人 弁理士 津国 肇 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リード化合物の類似体の実質的検索方法

(57) 【要約】

本発明によるリード化合物の活性な可能性のある類似体を迅速に検索するための方法は、主として、ラジカルを一時的にかさ高い空間保持基に結合し、ラジカルを3Dモデルをコンビナトリアルゴーストデータベースに登録し、ゴーストデータベース内のアクセス可能な任意の分子構造について、ファーマコホアの物理的性質の特色を示す任意の原子を検出し；各分子構造中に検出されたファーマコホアの対について、この分子の全立体構造に関係する原子の間のすべての距離を計算して、距離分布密度を作成し；ファーマコホアの対のすべての距離分布密度を含む立体構造フィンガープリントベクターを作成し；ファーマコホア特色の相対的重要性を説明する、各分子フィンガープリントのための評点機能を定義し；リード化合物のフィンガープリントを作成し、リード化合物が最大になる上記評点機能により、これらのフィンガープリントを可能性あるライブラリーの各フィンガープリントと比較し、そして評点機能により特定の閾値未満の評点値が得られる、可能性あるライブラリーの分子を検索することにより、3D多重立体構造フィンガープリ

ントの大きなデータベースから、化学的に可能なコンビナトリアル生成物を作成及びスクリーニングする。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 リード化合物と類似しているために活性な可能性のある合成類似体を、基礎単位化合物の参照ライブラリーから、及び該類似体のコンビナトリアル合成のための合成プロトコールから、迅速に検索する方法であって、

－基本的化学法則、及び場合により特異的反応性記述子に基づく反応性予測モデルを含むことを特徴とする、化学フィルターアルゴリズムにより、参照ライブラリー中の基礎単位を選択し（選択された基礎単位は、コンビナトリアル合成の化学プロセスにおける妥当な反応パートナーである）、その反応性中心を検出し、そしてその分子略図をラジカル（コンビナトリアル生成物を作り上げる基礎構造）に変換する工程；

－これらを一時的にかさ高い空間保持基に結合して、生じる複合体を立体構造サンプリングランに付して3D立体構造体のコレクションを得て、次に立体構造体の反応性中心が立体的にアクセス可能であること、かつその自由結合価がそれ以前には空間保持基により占有されていた自由空間の領域に向いていることを保証するために、空間保持基を除去することによる、これらのラジカルの3D多重立体構造モデルを樹立する工程；

－これらがある種の立体障害及び立体構造の多様性基準に従うことを確認後、これらの3D立体構造体を、コンビナトリアル生成物の「ゴーストデータベース」の入力となる（「ゴーストデータベース」は、構成ラジカルに登録立体構造体を共に結合させることにより、任意のこのような生成物の構造を即座に作成することで、コンビナトリアル生成物のデータベースをエミュレートするアルゴリズムを含むことを特徴とする）3Dラジカルデータベースに登録する工程；

－ゴーストデータベース内のアクセス可能な任意の分子構造について、このような原子の化学的性質及びこれが置かれる分子環境を説明する基本的法則に基づき、ファーマコホア（pharmacophoric）型の物理的性質の特色（これらのファーマコホア特色は、分子間相互作用の強度を決定することに関係しており、かつ疎水性、芳香族、水素結合ドナー、水素結合アクセプター、アニオン性及びカチオン性の少なくともいくつかを含むことを特徴とする）を示す任意の原子を検出し、そして各原子が該ファーマコホア特色の1つを示すすべての可能な二極性ファ

ーマコア (pharmacores) を列挙する工程；

ー該分子構造中に検出された各二極性ファーマコアについて、この分子の全立体構造に関係する原子の間のすべての距離を計算して、距離分布密度を作成する工程；

ー分子の目下の立体構造に関連するファーマコホア (pharmacophores) のすべての対の距離分布密度を含む立体構造フィンガープリントベクターを作成し、すべての考えられた立体構造の立体構造フィンガープリントから平均分子フィンガープリントを計算し、そして可能性あるライブラリーを構成及び供給するためにこの平均分子フィンガープリントを登録する工程；

ー異なる結合親和性に関して識別力を最大化するために較正される重みづけ因子による、ファーマコホア特色の相対的重要性を説明する、2つの分子フィンガープリントの間の類似性の尺度を評価するための評点機能を定義する工程；及び

ーリード化合物のフィンガープリントを作成し、上記評点機能によりこれらのフィンガープリントを可能性あるライブラリーの各分子フィンガープリントと比較し、そして評点機能により特定の閾値未満の評点値が得られる、可能性あるライブラリーの分子を選択する工程

を含むことを特徴とする方法。

【請求項2】 少なくとも1つのリガンドが最も多様な選択において選ばれる、受容体の数を目的機能として利用することにより、「一般多様性パラダイム (General Diversity paradigm)」における異なる受容体のリガンドのファミリーの間の識別力を最大化するために、評点機能の重みづけ因子が較正されることを特徴とする、請求項1記載の方法。

【請求項3】 任意の2つの活性化合物の間の平均距離を最小化し、かつ各活性化合物と任意の不活性化合物の間の相違点評点を最大化するような、所定受容体に対するライブラリーの一次スクリーニング結果により、「受容体指向性多様性パラダイム (Receptor-Oriented Diversity paradigm)」において所定の受容体に結合する化合物の間の識別力を、これに関して結合親和性を持たないものと対比させて最大化するために、評点機能の重みづけ因子が較正されることを特徴とする、請求項1記載の方法。

【請求項4】 干渉する可能性のある反応性基を含みうる目下の基礎単位を放棄するため、及び／又はカップリング前の基礎単位に官能基を付加させるために、予備的照合工程を含めることを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項記載の方法。

【請求項5】 3D立体構造体の生成が、ファーマコホア特色に関連する選択されたラジカルを2D略図の分子構造の立体構造高速サンプリング解析から抽出すること、並びに各ラジカルに含まれる各特異的化学基については、反応性中心の周囲の重要な立体障害の残りの立体構造及び他のサンプリングされたものと類似した立体構造を検出及び放棄することにより、幾何学フィルターでの構造情報のコード付け工程で完了することを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項記載の方法。

【請求項6】 ある参照ライブラリー及びあるセットの合成プロトコールから目下利用可能な基礎単位が、規則的に更新されることを特徴とする（このような更新のそれぞれは、可能性あるライブラリーの更新を自動的に引き起こす）、請求項1～5のいずれか1項記載の方法。

【請求項7】 ある化合物ライブラリーの一次の「盲目」スクリーニングから出発するフィードバックループを定義し、かつ活性化合物の同定の工程を含む、発見パラダイムに、活性化合物の特異的な特色を認識するための予測モデルのパラメーターの調整及び調節、即時的方法による参照ライブラリーからのこれらの化合物の活性な可能性のある類似体の検索、これらの類似体の合成並びにパラメーターを更に正確にするためのスクリーニングを統合することを特徴とする、請求項1記載の方法。

【請求項8】 本質的に以下：

－必要な基及び干渉性基からなる目下の合成の反応性プロフィールを走査する工程（工程1）；

－選択した基礎単位が単一分子を含むかどうかを照合し、対イオンを削除する工程（工程2）；

－選択した基礎単位中の任意の干渉性基の存在を照合し、このような目下の基礎単位を放棄する工程（工程3）；

－基礎単位中の必要な官能基の存在を照合し、第2の基礎単位との結合に関与する反応性中心を算出して反応性パートナーラジカル（S1、S2）を形成し、脱離基を除去する工程（工程4）；

－各ラジカル（S1、S2）の略図の重原子骨格に水素を付加し、少なくとも6つのファーマコホア特色、芳香族性、疎水性、水素結合ドナー性又はアクセプター性、全原子の正及び負電荷を照合及び列挙する工程（工程6）；

－ラジカルの2D略図をその自由結合価でかさ高い空間保持基に固定する工程（工程7）；

－この化合物の生じる2D略図を既知の立体構造サンプリングランに付して立体構造体のコレクションを得る工程（工程8）；

－得られた立体構造体（工程8）のそれぞれについて、空間保持残基を切断及び削除し、それ以前には空間保持基により占有されていた空の領域に向いているラジカルの自由結合価を今度は回復させる工程（工程9）；

－各保留立体構造体について、反応性中心を参照システムの原点に据え、かつZ軸に沿って自由結合価を整列させるために、参照システム（OXYZ）における座標変換を実施する工程（工程9）；

－各ラジカル（S1）をそのパートナー（S2）のあらゆるものとカップリングさせることにより得られるすべての化合物のリストを作成する工程（工程10）；

－列挙されたすべての対（工程10）をループし、目下のラジカルの対（S1、S2）を、得られた（工程9）すべてのこれらの利用可能な立体構造体及びそれ以前に使用された構成原子のファーマコホア特色のリストと一緒に蓄積し、新しい結合により連結した原子のファーマコホア特色を再評価する工程（工程11）；

－第1のラジカル（S1）の各立体構造体（S1i）を第2のラジカル（S2）の各立体構造体（S2j）と連結し、後者の座標をXOY面に対して鏡像化して、立体構造体の間に新しく形成した結合の正しい長さを回復させるために、これらを軸（Z）に沿って並進させ、そして新しい軸の周囲で回転させる工程（工程12）；

－ファーマコホア特色の対の距離分布密度を作成するために、各二量体の目下の立体構造のための完全なセットの原子間距離を評価し、ファーマコホア特色の所定の対とマッチする原子の対の間のすべての距離を距離分類に分類する工程（工程13）；

－ファーマコホア特色により得ることができる組合せの数に対する要素の数により目下の幾何配置を記述する生成した立体構造フィンガープリントベクターを表示する工程（各フィンガープリント要素（FP）は、所定の対のファーマコホア特色（fa, fb）とマッチする原子対の数と等しく、かつ上述の距離分類に含まれる距離で離されている）（工程14）；

－立体構造フィンガープリントを合計して分子フィンガープリントベクターを得て、この合計を生成物の考えられた立体構造体の数に対して標準化することにより、この生成物を構成するラジカルの同定コードに関連させて蓄積される平均分子フィンガープリントを得る工程（初期の合成プロセスを修飾し、かつ可能性あるライブラリーを定義する、すべての基礎単位の間可能なカップリング生成物のすべてのフィンガープリントのコレクション）（工程14）；

－これらの参照化合物の略図がそのまま付されるラン立体構造アルゴリズムにより、直接生成される同じ手順によって、フィンガープリントの形の下で、リード化合物又は既知リガンド構造をコード付けする工程（工程15）；

－各対の特色（fa, fb）に対応する距離分布を連続的に比較する、評点機能を導入する工程（工程16）及び

－類似性評点値に関する区分け機能により、参照化合物（mol1）に対するそれらの類似性評点が、特定の閾値未満である可能性あるライブラリーのすべての分子（mol2）を列挙する工程（工程17）、
を含むことを特徴とする、請求項1～7のいずれか1項記載の方法。

【請求項9】 以下：

－脂肪族アミノ基は、カチオン型であり、一方芳香族アミンは、中性とされること；

－生理学的条件下で中性pHで、プロトン化又は非プロトン化型の両方で出現しうる、イミダゾール環の存在を表示するために、特別なフラッグが使用されるこ

と；

－カルボキシラート、スルホナート、ホスファート基及びテトラゾールは、アニオンであると考えられること

を考慮して、関係する特異的化学基を照合することを特徴とする、請求項4記載の方法。

【請求項10】 空間保持基の方策が、全立体構造について反応性中心への適切なアクセス可能性をうまく保証したかどうかを照合するために、次に立体障害基準が、遂行されることを特徴とする、請求項5記載の方法であって、これらの基準が、

－保留立体構造体が冗長でないことを保証するための、異なる立体構造における原子間距離の比較；

－低エネルギーの立体構造に対してほぼ同一の幾何配置をとることが判った高エネルギー立体構造体を放棄するエネルギー基準を含むことを特徴とする方法。

【請求項11】 分類のアーティファクトを回避するために、全対のファーマコホア特色における計算された原子間距離の分類が、「ファジー」なやり方で行われることを特徴とする、請求項8記載の方法。

【請求項12】 反応性プロフィールが、その第2の基礎単位へのカップリングの前に、第1の基礎単位の反応性中心にカップリングすべきトランスフォーマーを含むことを特徴とする（各合成プロトコルは、第1の基礎単位に付加すべき機能性トランスフォーマーを伴う）、請求項1～11のいずれか1項記載の方法。

【請求項13】 かさ高い空間保持基が、トリス（トリヨードシリル）メチル単位であることを特徴とする、請求項1～12のいずれか1項記載の方法。

【請求項14】 ファーマコホア特色の数が6であるならば、目下の幾何配置を記述する生成した立体構造フィンガープリントベクターが、252個の要素のベクターにより表されることを特徴とする、請求項1～13のいずれか1項記載の方法。

【請求項15】 各選択分子の立体構造体をリード化合物の立体構造体に重

ね合わせることを試み、選択分子の類似基によりカバーされるリード化合物の官能基の数をカウントし、そして良好なフィンガープリント類似性評点及び良好な重ね合わせ評点を有する分子を選択することによる、重ね合わせ試験を特徴とする、請求項1～14のいずれか1項記載の方法。

【請求項16】 検索された構造の合成が、可能性あるライブラリーから実施され、かつ生物学的試験に付すこと、及び検索された生成物において表されるすべてのBBのリストが、確立され、かつ生成に焦点を合わせたコンビナトリアルライブラリーが、このようなBBに基づくことを特徴とする、請求項1～15のいずれか1項記載の方法。

【請求項17】 各可能性あるコンビナトリアル生成物が、請求項1～16のいずれか1項に開示されるように得られるその分子フィンガープリントベクター、及びこの生成物を構成するラジカルの同定コードにより、このライブラリーにおいて表されることを特徴とする、可能性あるコンビナトリアル生成物のライブラリー。

【請求項18】 化合物の類似体を同定する方法であって、該化合物のフィンガープリントの調製、及び類似性評点のための、請求項17記載のライブラリーのスクリーニングを含むことを特徴とする方法。

【請求項19】 化合物の類似体を同定する方法であって、該化合物のフィンガープリントの調製、及び再帰的分割による、請求項17記載のライブラリーのスクリーニングを含むことを特徴とする方法。

【請求項20】 再帰的分割又は他の定量的構造-活性相関のような、データ発掘アプローチのための分子記述子としてのフィンガープリント (Fingerprints) の用途。

【請求項21】 図4に表される一般式(I)〔式中、Aは、C=O、C=S又はCH-OHを表し；n及びmは、相互に独立に、1、2又は3であり、Arは、芳香族基であり、そして炭素原子a及びbは、相互に結合してもよい〕の化合物。

【請求項22】 図7に示される一般式(II)〔式中、Yは、O、N又はCH₂であり、そして置換基Rは、複素環基を含む〕の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、コンビナトリアル化学、並びに目的の生物学的又は物理的性質を有するコンビナトリアル生成物を合成及び検索するための方法、そして更に具体的には分子データ管理方策、そして更に具体的には活性化合物の発見プロセスの成功率を上昇させるために利用される分子データ管理方策に関する。

【0002】

あるデータベースの各化合物と参照又はリード化合物との間の類似性評点を評価し、かつこのような分子を検索する、実質的なスクリーニングアルゴリズム (Virtual Screenings algorithms) のような、活性試験に付すべき可能な候補の数を制限するために使用されるコンピュータによるアプローチは、既に知られている。詳細には、既知の生物学的に活性な化合物の学習セットから出発する、活性類似体の構造の予測は、完全に開発中の研究分野であり、そこでは、受容体部位へのリガンドの「ドッキング」のシミュレーション (Ajay & Murcko, J. Med. Chem., 388, pp.681, 1995) 又は自由エネルギー攪乱アプローチ (Kollmann, Chemical Revue 1993, pp.2395, 1995)、又はスクリーニング3Dアプローチ (Tripos Technical Notes, Vol.1, Nr.2 - Molecular Diversity Manager, October 1995, 更には「MSI」社 (Molecular Simulations Incorporated) からのプログラムのセリウス2薬剤発見ワークベンチ (Cerius2 Drug Discovery Workbench)) のような、多くの異なるアプローチが報告及び試験されてきた。

【0003】

しかし、解決すべき切迫した問題は、合成し、かつ推定生物学的活性に関して試験することができる活性化合物の最大含量を有する偏りあるサブライブラリーを選択するための、参照ライブラリー及び利用可能な化学的ノウハウの基礎単位により合成された、数億のコンビナトリアル生成物の大コレクションの中からの生物学的に活性な分子の1つと類似のファーマコホアの分布を有する活性な可能性のある類似体の検索である。

【0004】

先行技術のアプローチは、化学的に可能な活性類似体の迅速かつ正確な検索を

提供するためには、時間がかかりすぎるか、又は非現実的であるかのいずれかである。

【0005】

Higgs, Bemis, Watson & Wikel; J. Chem. Inf. Comp. Sci. Vol 37, No 5, p.861, 1997による刊行物のような、最近発表された2Dアプローチは、連結性記述子によって分子の大ライブラリーを記述するために使用することができる。しかしこれらは、幾何配置及び立体構造の側面を説明しない。そのうえ、大きなセットの候補の分子連結性を分析するアプローチは、分子の記述におけるその現実性の欠如によりしばしば欠陥がある。

【0006】

「COMFA」(比較分子場解析 (Comparative Molecular Fields Analysis)) と呼ばれるトリポスの (Tripos's) アプローチのような、更に現実的なアプローチは、比較される分子の明白な重ね合わせを必要とする(すなわち明瞭に類似している化合物だけ(共通の「鋳型」又は骨格を有する化合物)が、相互に有意に比較することができる)。更には、比較される分子の計算された重ね合わせ様式が、受容体に対する結合様式に関して物理的に適切であるかどうかに関する大きな不確実性が残される。

【0007】

更には、先行技術のアプローチの大部分が、生成物の多少ランダムなコレクションからの活性類似体の検索を実施するが、これは、検索される分子が、化学的に合成可能でないか、不安定か、又は薬剤としての用途に一般に不適切であるという状況をしばしばもたらす。

【0008】

本発明は、これらの問題を解決することを意図し、そしてコンビナトリアル生成物のファーマコホアのフィンガープリントの形の下での3D多重立体構造情報をコードする可能性あるライブラリーの生成、及び特異的に選択された多くのパラメーターで評点機能を使用してのこれらのライブラリーのスクリーニングによる、分子の記述の現実性の程度とそれらを検索する迅速性の間の最適化されたトレードオフに基づく新しいアプローチを提案する。

【0009】

更に正確には、本発明の目的は、リード化合物と類似しているために活性な可能性のある合成類似体を迅速に検索するための方法であり、ここで、基礎単位化合物の参照ライブラリー及び類似体のコンビナトリアル合成のための合成プロトコールが仮定されるが、そこでは第1段階で、数千万から数億の化学的に可能なコンビナトリアル生成物が、利用可能な基礎単位 (Building blocks) 及び合成プロトコールに基づき列挙され；第2段階でこれらの化合物のフィンガープリントが、これらの3D多重立体構造モデルに基づき作成され；第3段階で、最良と分類されたフィンガープリントに対応するコンビナトリアル生成物が合成されて、これらを適切な活性試験に付すことにより、本法の根底にある仮説（これらの分子が参照分子の性質と類似した物理化学的及び生物学的性質を示すこと）が評価される。

【0010】

本発明の方法は、

－基本的化学法則を含むことを特徴とする、化学フィルターアルゴリズムにより、参照ライブラリー中の基礎単位を選択し（選択された基礎単位は、コンビナトリアル合成において使用される化学プロセスにおける妥当な反応パートナーである）、その反応性中心を検出して、その分子略図を対応する「ラジカル」（コンビナトリアル生成物を作り上げる基礎構造）に変換する工程；

【0011】

－これらを一時的にかさ高い空間保持基に結合して、生じる複合体を立体構造サンプリングランに付して3D立体構造体のコレクションを得て、次に立体構造体の反応性中心が立体的にアクセス可能であること、かつその自由結合価がそれ以前には空間保持基により占有されていた自由空間の領域に向いていることを保証するために、空間保持基を除去することによる、ラジカル3D多重立体構造モデルを樹立する工程；

【0012】

－これらがある種の立体障害及び立体構造の多様性基準に従うことを確認後、これらの3D立体構造体を、コンビナトリアル生成物の「ゴーストデータベース

」の入力となる（この「ゴーストデータベース」は、構成ラジカルに登録立体構造体を共に結合させることにより、任意のこのような生成物の構造を即座に作成することで、コンビナトリアル生成物のデータベースをエミュレートするアルゴリズムを含むことを特徴とする）3Dラジカルデータベースに登録する工程；

【0013】

ーゴーストデータベース内のアクセス可能な任意の分子構造について、このような原子の化学的性質及びこれが置かれる分子環境を説明する基本的法則に基づき、ファーマコホア型の物理的性質の特色（これらのファーマコホア特色は、分子間相互作用の強度を決定することに関係しており、かつ疎水性、芳香族、水素結合ドナー、水素結合アクセプター、アニオン性及びカチオン性の少なくともいくつかを含むことを特徴とする）を示す任意の原子を検出し、そして「二極性ファーマコホア」（BP）として後述されることになる、（疎水性－疎水性）、（疎水性－芳香族）、（疎水性－水素結合ドナー）など（カチオン－アニオン）までのような、これらのファーマコホア特色のすべての可能な対を定義する工程；

【0014】

ー各二極性ファーマコア（pharmacore）について、考えられる分子の全立体構造において、所定のBPを表す原子の対の間の距離を計算して、このBPを特徴づける距離分布密度を作成する工程；

【0015】

ー分子の目下の立体構造に関連するすべての二極性ファーマコア（pharmacore）の距離分布密度を含む立体構造フィンガープリントベクターを作成し、すべての考えられた立体構造の立体構造フィンガープリントから平均分子フィンガープリントを計算し、そして可能性あるライブラリーを構成及び供給するためにこの平均分子フィンガープリントに登録する工程；

【0016】

ー異なる結合親和性に関して識別力を最大化するために較正される重みづけ因子による、ファーマコホア特色の相対的重要性を説明する、2つの分子フィンガープリントの間の類似性の尺度を評価するための評点機能を定義する工程；及び

【0017】

ーリード化合物のフィンガープリントを作成し、上記評点機能によりこれらのフィンガープリントを可能性あるライブラリーの各分子フィンガープリントと比較し、そして評点機能により特定の閾値未満の評点値が得られる、可能性あるライブラリーの分子を選択する工程を含むことを特徴とする。

【0018】

特定の実施態様において、評点機能の重みづけ因子は、いわゆる「一般多様性パラダイム (General Diversity paradigm)」における、異なる受容体のリガンドのファミリーの間の識別力を最大化するために、又はいわゆる「受容体指向性多様性パラダイム (Receptor-Oriented Diversity paradigm)」において所定の受容体に結合する化合物の間の識別力を、これに関して結合親和性を持たないものと対比させて最大化するために較正される。

【0019】

好ましい実施態様において、本発明の方法は、可能性あるライブラリーを作成する段階で、適切な反応性基の非存在により、又は好ましくない副反応を引き起こしうる干渉する可能性のある基の存在により、利用可能な任意の合成プロトコールにおいてパートナーとして使用することができない基礎単位を放棄するために、生成した可能性あるライブラリーが、2つのBBのカップリング生成物として形式的に表すことができるが、化学的理由によりそうして得ることのできない化合物を含むことを防止するために、予備的照合工程を含む。

【0020】

更には、化学フィルターアルゴリズムは、反応性官能基又は干渉性基の認識に制限されるのではなく、反応性中心に及ぼす電子的、立体的及び電界効果の影響をコードし、かつ新しい合成プロトコールの開発中に行われる有機合成試験の間に回収した実験による反応性データを最適に適合させるために較正することができる、あるセットの原型記述子を使用する反応性予測モデルを含んでよい。

【0021】

したがって、「可能性あるライブラリー」を構成する分子の大部分は、実際に合成可能であり、薬理学的に許容しうる種（「エキゾチック」な、非常に反応性

又は不安定な基を含まない)を表し、この直接の帰結として本発明の実質的スクリーニングにより検索される類似体の多くは、大して努力せずに合成することができる。

【0022】

本発明の方法により、本発明で検索される類似体を含む偏りあるライブラリーを設計し、これらの偏りあるライブラリーを合成し、そしてこれらの生成物の活性を評価することができる。更には、本発明で生成した構造-活性データは、評点機能のパラメーター表示を改善するために、又はそのフィンガープリントに基づき分子の必要な活性を推定することができる、神経回路網もしくはデシジョントリーのような新しい予測アプローチを創始するために使用することができる。

【0023】

このようなデータ発掘アプローチは、不活性化化合物から活性化化合物を識別する適切な特色を探して、前もって集めた構造-活性データを処理する。特に、ヒット濃縮サブライブラリーは、分子の生物学的活性を表す分類スキームを確立し、分子記述子として二極性ファーマコホアのフィンガープリントを使用することによる、再帰的分割法を使用することにより得られる。活性化化合物の発見における再帰的分割法の以前の使用は、主として、化合物のファーマコホア性をコードせず、そのため生物学的活性に関してあまり適切でない2D及び3D分子記述子の使用に基づいていた。

【0024】

本アプローチには、コンビナトリアル化学における他のドラッグデザイン方策及び情報管理スキームとは異なる、いくつかの利点がある。

【0025】

本発明の方法は、試験受容体について少なくとも1つのリガンド構造が既知ならば、ある化合物ライブラリーの一次の「盲目 (blind)」スクリーニングを必要としない発見パラダイムに統合することができる。

【0026】

このようなパラダイムは、コンビナトリアル化合物のフィンガープリントの可能性あるライブラリーの生成及び更新の工程、「一般多様性 (General Diversity)

Y) 」パラダイムに基づく、この可能性あるライブラリーからのそのファーマコホアのフィンガープリントに関して、既知リガンドに類似した活性な可能性のある類似体の検索の工程、及び偏りあるサブライブラリーの設計の工程、偏りあるライブラリーの合成の工程及び活性化合物の同定の工程、「受容体指向性多様性 (Receptor-Oriented Diversity) 」 評点機能を定義するためのパラメーターの調整及び調節の工程、又は前もって較正された評点機能による、もしくはデータ発掘から生じる方法による、他の活性な可能性のある類似体の活性、検索及び合成に最も適切なフィンガープリント要素を取り出すためにデータ発掘アプローチを使用する工程を含む。

【0027】

立体構造体ライブラリーのスクリーニングはまた、以下に詳述されるように、追加の生物学的情報がリード化合物において利用可能なときには、再帰的分割法によって行うことができる。

【0028】

可能性あるライブラリーは、基礎単位ストックデータベースに直接連結させて、利用可能な基礎単位及び有効な化学における変化の関数として更新される；これは、化学的に可能であるか、かつ／又は薬理学的に興味深いか又はそうでない化合物の多少ランダムな選択を含む、実質的ライブラリーの概念を超える正味の利点である。

【0029】

可能性あるライブラリーに蓄積されたフィンガープリントの発達は、コンビナトリアルゴーストデータベースからのコンビナトリアル生成物の多重立体構造モデルへの極めて早いアクセスという利益をあげるが、これは、1億個までの生成物分子についての三次元の明確な生成のニーズを予め除外する；24CPU時間当たり10,000個までの化合物を処理することが主張されているMSI (Molecular Simulations Incorporated) のソフトウェア「触媒 (Catalyst) 」のような、最も迅速な立体構造サンプリングプログラムの1つを使用して、このようなタスクを完了するのに、たいてい1000日を超える日数を要する。

【0030】

コンビナトリアルゴーストデータベースは、任意のコンビナトリアル生成物の多重立体構造モデルへの即座のアクセスを提供し、そしてこの生成物を構成するラジカルに登録立体構造体を共に結合させて、新しく形成された結合周囲の2又は3工程のねじれ角駆動を行うことにより、これらを直ちに作成する。生成物の得られた立体構造体は、ゴーストデータベースへのこれらの登録前にラジカルをモデル化するときにとられた予防措置のため、原子間衝突を受けない。

【0031】

カップリングにより得られる幾何配置の品質の明確な照合は、これらの予防措置にもかかわらず、やはり行われる。この操作は、生成物の分子データファイルの入力よりもわずかに時間がかかる：第1型のM個のBB及び第2型のN個のBBから得ることができる組合せ型の(M×N)個のコンビナトリアル生成物の構造へのアクセスは、(M+N)個のBBの3Dモデルを得るのに必要な立体構造サンプリング努力のコストで獲得される。

【0032】

生成したフィンガープリントは、1対の所定のファーマコホア特色にマッチする原子の対の間の距離分布密度を表す。所定のファーマコホア特色を示す原子の規則に基づく同定が非常に早いため、1億個の化合物のフィンガープリントの生成には、プロセッサオペレーティングシステム及びその周辺装置に応じて数十日、例えばユニックス (Unix) ワークステーションで推定20～30日であろう。これらは、個々の立体構造、分子、更には統一形式内の分子のコレクションを記述するために使用することができる。これらのフィンガープリントに対応するヒストグラムは、簡単にプロット及び解釈することができる。

【0033】

本発明の別の目的は、可能性あるコンビナトリアル生成物フィンガープリントの「可能性ある」ライブラリーであり、ここで各可能性ある組合せ生成物は、本明細書で上に開示されるようにその分子フィンガープリントベクター、及びこの生成物を構成する2つのラジカル同定コードにより表される。

【0034】

本発明の他の利点及び特色は、それぞれ以下に示す添付図面を参照しながら非

限定的な実施態様の後述の詳細な説明に開示される：

－図1、本発明の具体的方法の第1工程シリーズの、ラジカルの対を選択するための化学アルゴリズムフィルターに関する概略のフローチャート；

－図2、ゴーストデータベースへの入力としてラジカルの3Dモデルを提供及び登録するための幾何学アルゴリズムフィルターに関する、このような方法の次に続く工程シリーズの概略のフローチャート；

－図3、DATへの結合に関する焦点ライブラリーのスクリーニング；

－図4、一般式(I)；

－図5、化合物(A)～(D)の構造；

－図6、化合物S1の構造；

－図7、化合物(E)～(K)の構造；

－図8、参照リガンドに対する類似性評点：Y-分子の $\log K_i$ 、大きな正の値は不活性であると推測される、X-参照物に対するこれらの類似性評点に相関する化合物のランキング。理想的には、低い $\log K_i$ 値の分子が第1にランクされるはずである。

【0035】

本発明の可能性あるライブラリーの作成は、あるライブラリー及びあるセットの合成プロトコール（両方とも規則的に更新される）から目下利用可能な、基礎単位（BBと呼ばれる）のコレクションに基づく。このような更新のそれぞれは、可能性あるライブラリーの更新を自動的に引き起こす。BBの分子2D略図を含むデータベースは、BBの分子連結性の記述を与える。

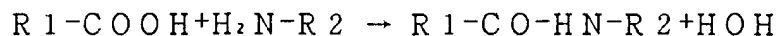
【0036】

各合成プロトコールは、初期のBB分子において、好ましくは適切な官能基の存在、及び副反応を誘導しうる干渉する可能性のある反応性基の非存在を必要とする。予備的アルゴリズムは、考えられる合成プロトコール、受容体のリガンドの化学的性質又は受容体への結合能力に応じて各「反応性プロフィール」に定義されるこれらの化学的融和性に関して、その必要な分子を選択する。このようなアルゴリズムは、当業者の技術の範囲内である。

【0037】

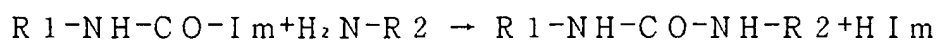
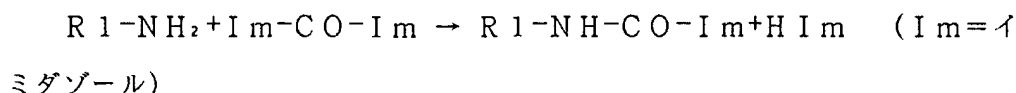
更には、各合成プロトコールは、その第2のBBへのカップリングの前に、第1のBBに付加すべき機能性「トランスフォーマー」を伴う。すなわち、考えられる後述の化学反応は、

—例えば、第1のBBとして R_1-COOH 、及び第2のBBとして H_2N-R_2 のような、基礎単位間の直接カップリングプロセス：



又は

—以下のような、第1のBBの官能基変換したものとのカップリング、及び次に第2のBBへのカップリング：



のいずれかである。

【0038】

トランスフォーマー（上の例ではカルボニル基 $-C(=O)-$ ）は、原型の反応性を新しいものに置き換えて、原型では可能でない合成で修飾BBを使用する可能性を開く。

【0039】

第1のアルゴリズムフィルター（化学フィルターと呼ばれる）は、各BBが、対応する合成プロトコールにおいて列挙される反応性仕様により、所定の反応に適格であるかどうかを照合するために、実行される。

【0040】

化学フィルターは、それぞれA型とB型のBBの2つのサブセットを選択するために使用されるが、これらは、考えられた化学組立方策により必要とされる、A-T-B型（Tは、あるとしてもトランスフォーマーである）の生成物を得るための妥当な反応パートナーであると考えられる。これは、付随する対イオンを除去し、脱離基を切断して、反応性中心がそのまま同定されるラジカルを形成することで、BBを「掃除する」ための予備的工程を伴う。

【0041】

化学フィルター 1 の 1 例が図 1 に例示される。これは以下の工程を含むことを特徴とする：

工程 1：以下：

－反応性中心の型又は求核性中心の置換の程度によって、合成を可能にする特定の必要な基、及び好ましくない同時プロセスに関係しうる干渉性基（例えば、第 1 級及び第 2 級単芳香族 (monoaromatic) アミン）、

－脱離される保護基、付加されることが必要なトランスフォーマー基、

－回転可能な結合の数及び B B の分子量に関する閾値基準、

を入力するための、目下の合成のいわゆる「反応性プロフィール」の走査、及び次に化学フィルターに入力すべき B B ファイルの特定及び開始；

工程 2：選択された B B が単一分子を含むかどうかの照合、及びあるとすれば主要な化合物 ($R-NH_3^+/Cl^-$ など) を表すものよりも小さいサイズのコネックスサブグラフ (connex subgraphs) として定義される対イオンの削除；

工程 3：二次プロセスを引き起こす、選択された B B 中の任意の干渉性基の存在の照合、及びこのような目下の B B の放棄；

工程 4：B B 中の必要な官能基の存在の照合、及びどの原子が第 2 の B B との結合の形成に関与するか（以降反応性中心と呼ばれる）の算出。B B の一部（「脱離基」と呼ばれる）は、反応中に除去されて、結合すべき反応性中心を調製する（対応する断片を検出及び削除する工程）。

【0042】

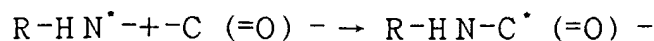
例えば、アミド化 (amidification) プロセスにおけるカルボン酸で、脱離基 $-OH$ が削除されて、反応性中心がカルボキシル炭素に設定される： $R-C(=O)-OH \rightarrow R-C^*(=O)-$ ($*$ は、反応性中心を標識する)。

【0043】

B B が、いくつかの反応性の可能性のある基を含むならば、すべての可能な反応性中心が列挙され、そして補助ソフトウェアもしくは当業者に利用される日常の規則により正しいものの選択が行われるか、又は化合物が放棄される；反応性基が発見されないならば、また化合物が放棄される。

【0044】

工程5：別の反応性中心が、合成により調整しやすいと考えられる事実のために、官能基変換が特定されるならば、トランスフォーマー断片は、前もって検出された反応性中心に付加されて、新しい反応性中心は、例えば、以下：



の型の反応により、BBとの結合を形成するトランスフォーマー断片の原子に位置する。

【0045】

すなわち、化学フィルターは、反応性中心を検出し、脱離基を削除し、そして必要であればトランスフォーマー残基にカップリングさせることで、BBの原構造を最終生成物において現れる対応する断片に変換する。これらの断片は、「ラジカル」と呼ばれ、S1及びS2と呼ばれる反応パートナーになりやすく、反応性中心の結合価の1つは、最終生成物を得るためにパートナーラジカルとのカップリングに使用される、自由結合価として標識される。

【0046】

以下の規則に基づくアルゴリズムIIでは、図1に例示される幾何学フィルター、選択されたラジカルの立体構造サンプリングからの3D幾何配置の作成は、生じる幾何配置において、ラジカルの反応性中心が、立体的にアクセス可能であることを保証するように行われる（例えば、任意のラジカルが、最終生成物を形成する連結残基の間に何ら衝突がなくパートナーラジカルと連結できることを保証するために、自由結合価は、自由空間の領域に向いている）。

【0047】

これを達成するために、選択されたラジカルに結合したかさ高い「空間保持」基が、立体構造サンプリングと共に使用される。本実施態様（図1）では、以下の工程が行われる。

【0048】

工程6：各ラジカルの略図の重原子骨格に水素が付加されるが、ここで、関係する特異的な化学基、そして特に、

—脂肪族アミノ基は、カチオン型であり、一方芳香族アミンは、中性とされること；

－生理学的条件下で中性pHで、プロトン化又は非プロトン化型の両方で出現する、イミダゾール環の存在を表示するために、特別なフラッグが使用されること；

－カルボキシラート、スルホナート、ホスファート基及びテトラゾールは、アニオンであると考えられること

を考慮して、6つのファーマコホア特色：芳香族性、疎水性、水素結合ドナー性又はアクセプター性、全原子の正及び負電荷が照合及び列挙される。

【0049】

工程7：ラジカルの2D略図が、その自由結合価で下記のかさ高い空間保持基、トリス（トリヨードシリル）メチル単位：

$R-HN-C^{\bullet} (=O) - + -C (SiI_3)_3 \rightarrow R-HN-C (=O) -C (SiI_3)_3$
に固定される。

【0050】

工程8：この化合物の生じる2D略図を、例えば、「触媒 (Catalyst)」MSIソフトウェアにより実行される立体構造サンプリングランに付して、この化合物の可能な立体構造体のコレクションを得る。

【0051】

工程9：工程8で得られた立体構造体のそれぞれについて、空間保持残基を今度は切断及び削除し、それ以前には空間保持基により占有されていた空の領域に向いているラジカルの自由結合価を今度は回復させる。

【0052】

有利には、空間保持基の方策が、全立体構造について反応性中心への適切なアクセス可能性をうまく保証したかどうかを照合するために、次に立体障害基準が、遂行される。それらの同時蓄積を正当化するため、得られた幾何配置が相互に十分に異なるかどうかを照合するために、例えば、以下のような立体構造多様性基準が適用される：

－保留立体構造体が冗長でないことを保証するための、異なる立体構造における原子間距離の比較、

－低エネルギーの立体構造に対してほぼ同一の幾何配置をとることが判った高

エネルギー立体構造体を放棄するエネルギー基準。

【0053】

工程9で、各保留立体構造体について、反応性中心を参照システムの原点に据え、かつZ軸に沿って自由結合価を整列させるために、3次元OXYZ (3-Dimensional OXYZ) 参照システムにおける座標変換が実施される。立体構造体の座標が蓄積される。

【0054】

工程10：最初に第1セットの各ラジカルS1をそのパートナーS2のあらゆるものとカップリングさせることにより得られるすべての可能性ある化合物のリストが、次に作成される。

【0055】

このリストは、生成物のフィンガープリント計算のための入力として役立ち、第1型のラジカルのある立体構造体を第2型のラジカルのある立体構造体に結合させることにより、生成物構造の「コンビナトリアル爆発」を有効に処理するゴーストデータベースルーチンに質問として付され、結合周囲の2又は3工程のねじれ角駆動を行い、そしてこのように得られた生成物の立体構造体を、そうして生成した立体構造体のファーマコホア対内の距離を評価するフィンガープリント計算モジュールに付すが、詳細には以下に記載されるようにする；

【0056】

—工程11では、工程10で列举されたすべての対をループし、コンビナトリアル生成物を構成する目下のラジカル対(S1、S2)が、すべてのこれらの利用可能な立体構造体それぞれ(S1₁、S1₂、……)及び(S2₁、S2₂、S3₁、……)並びに工程6で確立した構成原子のファーマコホア特色のこれらのリストと一緒に、工程9でこれらが蓄積された3Dラジカルデータベースから検索される。結合表を修飾することにより、工程4で定義されるこれらのラジカル反応性中心の間に新しい結合が作成される。新しい結合に関する原子のファーマコホア特色は、この化学変換によりこれらの化学型が変化しているため、再評価される；

【0057】

—工程12では、第1のラジカル S_1 の各立体構造体 S_{1i} は、第2のラジカル S_2 の各立体構造体 S_{2j} と連結して、後者の座標を XOY 面に対して鏡像化し、 S_{1i} と S_{2j} の間に新しく形成された結合の正しい長さを回復させるために、これらを Z 軸に沿って並進させる；新しい軸の周囲で2又は3工程の回転を実施する。

【0058】

したがって、カップリング生成物の立体構造体の生成した数は、第1のラジカルの立体構造体の数掛ける第2のラジカルのそれ、掛ける新しく形成された結合の周りの回転の数に等しい；

【0059】

—工程13では、ファーマコホア特色の対の距離分布密度を作成するために、各二量体の目下の立体構造について、完全なセットの原子間距離が評価される；二極性ファーマコホア (Bipolar Pharmacophore) (BP) を定義する、ファーマコホア特色の対については、目下のBPとマッチする原子対を、2つの原子の間の原子間距離の関係において距離分類又は距離「ビン」に分類し、そして最後に定義された距離分類のそれぞれに見い出される原子対の数を数えることにより、目下の化合物の目下の立体構造体の距離分布密度ヒストグラムが作成される。例えば、12個の距離分類は、以下のように定義することができる：距離分類1は、5オングストローム未満離れているすべての原子対を含み、分類2は、5～6オングストロームの間離れている原子対を含み、……、分類 i は、 $i+3 \sim i+4$ オングストロームの間離れている原子対を含み、……分類12は、15オングストロームを超えて離れている原子対を含む。距離分類への原子対の割り当ては、分類のアーティファクトを回避するために、「ファジー」なやり方で行われる。例えば、5.5オングストロームの距離の原子対は、分類2への100%従属が割り当てられるが、一方5.0オングストロームの距離は、この対を分類1と2の両方のメンバーとして（これらの各一方への50%の等しい寄与により）均等に考えさせる。この分類及び各距離分類 i における対の計測は、ファーマコホア特色のすべての可能な対 (f_a, f_b) について反復される；

【0060】

—工程14では、本実施態様において、目下の幾何配置を記述する生成した立体構造フィンガープリントベクターが $(6 \times 7) / 2 \times 12 = 252$ 要素ベクターとして表示される〔ここで、 $(6 \times 7) / 2 = 21$ は、上で導入された6つのファーマコホア特色 $f_1 \sim f_6$ (芳香族-芳香族、芳香族-疎水性、……アニオン-アニオン) により得ることができる組合せの数であり、そして12は、原子間距離分類の数である〕。

【0061】

各フィンガープリント要素 $FP(f_a, f_b, i)$ (f_a 及び f_b は、群 $f_1 \sim f_6$ の1つである) は、ファーマコホア特色の所定の対 (f_a, f_b) とマッチする原子対の数に等しく、かつ分類13に定義される、距離分類 i に含まれる距離で離されている。例えば、フィンガープリント FP の要素 (カチオン、芳香族、1) は、一方がカチオンであり、他方が芳香族原子である原子対の数、及び4～5オングストロームの範囲に含まれるこれらの間の距離に帰す。

【0062】

分子フィンガープリントベクターである、ファジー二極性ファーマコホアオートコレログラム (Fuzzy Bipolar Pharmacophore Autocorrelogram) (FBPA) は、立体構造フィンガープリントを合計し、これに続けて、この合計を生成物の考えられた立体構造体の数に対して標準化することにより得られる。このフィンガープリントベクターは、この生成物を構成する2つのラジカルの同定コードに関連させて蓄積される。すべてのBBの間のすべての可能なカップリング生成物のすべてのフィンガープリントのコレクションは、初期のライブラリー合成プロセスを制限し、そして可能性あるライブラリーを定義する。

【0063】

前に考察されたディスクに蓄積される分子フィンガープリントベクターの全体は、可能性あるフィンガープリントライブラリー (Potential Fingerprint Library) (PFL) を形成する。工程1～14は、新しい化学プロトコルが採用されるたびに着手され、新しいコンビナトリアル生成物へのアクセスを切り開き、そのフィンガープリントがPFLに加えられるか、又は出発物質ストック中の利用可能な基礎単位 (Building Blocks) における変化の関係でPFLの構成を

更新するために、規則的な時間経過で以前に利用可能な化学プロトコールのそれぞれについて反復される。

【0064】

次に比較アルゴリズムフィルターIVは、参照化合物のフィンガープリントを可能性あるライブラリーの各フィンガープリントと比較するために、これらの包括的な類似性評点（これは、特色の各対に対応する距離分布を比較することにより事前に得られる、特色対当たりの部分的類似性評点の重みづけ平均として定義される）を評価することにより実行される。

【0065】

重みづけ因子は、異なるファーマコホア特色の相対的重要性を表すために導入され、本方法の調整可能なパラメーターである。実際に、異なる物理的、化学的又は生物学的性質は、他のものよりも特異的な二極性ファーマコホアの存在に感受性が高い：所定の特色対に関する2つの化合物の類似性は、他の特色対に関して2つの化合物が異なるという事実よりも重要である。特色対の相対的重要性を反映するために、重みづけ因子は、全体の類似性評点の計算における部分的評点の相対的重要性を分配する。

【0066】

本実施態様では、比較アルゴリズムIV（図2）は、

－使用される立体構造体が、これらの参照化合物の略図がそのまま付されるMSIアルゴリズムのラン「触媒（Catalyst）」ソフトにより直接生成されるものであるという事実の他は、前述のものと同一手順によって、フィンガープリントの形の下で、リード化合物又は既知リガンド構造を工程15においてコード付けすること；

－各対の特色（ f_a , f_b ）に対応する距離分布を連続的に比較する、評点機能を工程16において導入することからなる。

【0067】

最初に、 $p_{norm1}(f_a, f_b)$ 、 $p_{norm2}(f_a, f_b)$ 及び $p_{cross}(f_a, f_b)$ として表現される21個の部分的評点は、以下の通り、

あらゆる特色の対についてたたみこみ積の形で計算される：

【0068】

【数1】

$$\begin{aligned} \text{pnorm1}(fa, fb) &= \sum_{i, j=1 \dots 12} \text{FP_mol1}(fa, fb, i) * \text{FP_mol1}(fa, fb, j) * e^{-\alpha(i-j)*(i-j)} \\ \text{pnorm2}(fa, fb) &= \sum_{i, j=1 \dots 12} \text{FP_mol2}(fa, fb, i) * \text{FP_mol2}(fa, fb, j) * e^{-\alpha(i-j)*(i-j)} \\ \text{pcross}(fa, fb) &= \sum_{i, j=1 \dots 12} \text{FP_mol1}(fa, fb, i) * \text{FP_mol2}(fa, fb, j) * e^{-\alpha(i-j)*(i-j)} \end{aligned}$$

【0069】

〔ここで、FP__mol1及びFP__mol2は、それぞれ第1の化合物（参照化合物）及び第2の化合物（試験化合物）のフィンガープリントであり、i及びjは、工程11に記載されるように、すべての考えられた距離ピンをループする変数であり、そして α は、指数減衰定数である〕。

【0070】

pnorm1(fa, fb)及びpnorm2(fa, fb)が同時にゼロであるならば、対応する特色の対が、どの分子にも存在しないことを意味する；したがってこのような組合せは、mol1とmol2の間の包括的類似性評点を評価するときには無視される。さもなければ、特色対当たりの部分的類似性評点、psim(fa, fb)は、以下により定義される：

【0071】

【数2】

$$\text{psim}(fa, fb) = 2\text{pcross}(fa, fb) / [\text{pnorm1}(fa, fb) + \text{pnorm2}(fa, fb)]$$

【0072】

そしてsim評点による類似性評点は、重みづけ因子を伴う：

【数3】

$$\text{sim評点} = 1 - \left[\sum W(fa)W(fb)\text{psim}(fa, fb) \right] / \left[\sum W(fa)W(fb) \right]$$

【0073】

〔ここで、 $W(f)$ は、特色対 (f_a, f_b) に関する重みづけ因子である〕。

【0074】

sim 評点表現では、両方の和は、少なくとも $pnorm1(f_a, f_b)$ と $pnorm2(f_a, f_b)$ の一方がゼロでない特色対 (f_a, f_b) 、例えば、2つの分子の少なくとも一方に出現する対から採用される。

【0075】

重みづけ因子 $W(f)$ は、 $pnorm1$ 、 $pnorm2$ 、 $pcross$ の値を制御する指数減衰定数と共に、本方法の調整可能なパラメーターである。このような調整可能なパラメーターの値は、モデルの総合的な性能を最適化することを目的とする異なる較正アプローチにより得られる。

【0076】

工程17では、参照化合物 $mol1$ に対するその類似性評点の sim 評点が特定の閾値より小さい、可能性あるライブラリーのすべての分子 $mol2$ は、 sim 評点値の上昇のために列挙される。このアプローチは、今や最も良好な評点のフィンガープリントを示す化合物の合成及び試験と共に続けることができるか、あるいは迅速フィンガープリントスクリーニング法による構造出力は、代替のより正確ではあるが、はるかに時間のかかる（可能性あるライブラリーにおけるすべての化合物の直接評点に適用するには遅すぎるが、マッチしないフィンガープリントの化合物の除去後に検索される典型的には1,000~10,000個の化合物のセットを扱うために適合させられる）類似性評点評価スキームに付すことができる。フィンガープリントに基づく高いスループット評点法のこのカップリング法と遅いがより正確な重ね合わせ法によって、可能性あるライブラリーから最も良好にマッチする候補を検索するために、前者の迅速性と後者の正確性の利点を組合せる。工程18では、参照化合物に対する十分に高いフィンガープリント類似性に基づき検索される候補は、前者のファーマコホア中心の後者の同じ種類のファーマコホア中心との重なりを最大化するためなどの、参照分子に候補化合物のそれぞれを重ね合わせることを企図する「コムファーム (ComPharm)」重ね合わせアルゴリズムにより、多様性評点のより精巧な評価に付される。こ

の方法論は、2つの化合物の最適な重ね合わせを見い出すことを試みるが、立体的又は静電界のような包括的な分子の性質よりはむしろファーマコホア特色に焦点を合わせるという点で、以前に引用されたCOMFAアプローチと類似している。

【0077】

工程19では、コムファーム (ComPharm) モジュールは、ファーマコホア特色リストと一緒に、参照化合物 (立体構造体 R_1 、 R_2 、…… R_c を含む) とゴーストデータベース機構からの候補化合物 (立体構造体 C_1 、 C_2 、…… C_c のセット) の多重立体構造モデルを、フィンガープリント評価機構によりこれが行われたのと同じ方法で検索する (工程11～12を参照のこと)。

【0078】

工程20では、コムファーム (ComPharm) 類似性評点は、候補化合物においてファーマコホア特色を有する原子と、参照分子において同じ特色の対応する原子担体との間の空間的重なるの包括的な程度を測定するためなどに定義される。特色当たりの部分的重なり評点の $pscore_ovrl(R, C, f)$ は、以前に考えられたファーマコホア特色 $f_1 \sim f_6$ のそれぞれに関する重なるの程度、例えば、候補化合物中の疎水性基と参照化合物中の疎水性基の間の重なるの部分的評点；候補化合物中の正電荷と参照化合物中の正電荷の間などを測定する。

【0079】

【数4】

$$pscore_ovrl(R, C, f) = \frac{\sum_{j=\text{atoms of } R \text{ having feature } f} (\sum_{j=\text{atoms of } C \text{ having feature } f} (\exp(-\alpha * \text{dist}(i, j))))}{\sum_{j=\text{atoms of } R \text{ having feature } f} 1}$$

【0080】

〔ここで、 $\text{dist}(i, j)$ は、分子の目下の相対配向した原子 i 及び j の間のユークリッド距離を表す〕。 $pscore_ovrl$ の定義に基づき、部分的類似性評点は、以下の2つの異なる様式で定義される：

【0081】

【数5】

$$\text{pscore_sim_strict}(R, C, f) = 2 * \text{pscore_ovrl}(R, C, f) / [\{\text{pscore_ovrl}(R, R, f) + \text{pscore_ovrl}(C, C, f)\}]$$

$$\text{pscore_sim_match}(R, C, f) = \text{pscore_ovrl}(R, C, f) / \text{score_ovrl}(R, R, f)$$

【0082】

厳密な類似性の尺度 pscore_sim_strict は、R 及び C が同一であるときに限り 1 に達する。しかし、 pscore_sim_match は、参照化合物中に存在する特色のどのような割合が、候補化合物によりマッチされるかということだけを測定する。候補化合物 C が、基礎構造として R を含むが、R に存在しない任意の数の追加の官能基を有するならば、R に存在するすべての特色は C にも存在するため、 pscore_sim_match は、それにもかかわらず 1 に達する。コムファーム (ComPharm) 類似性評点を計算するために pscore_sim_strict よりはむしろ pscore_sim_match を選択する際、使用者は、参照化合物のファーマコホア中心に重ねられるファーマコホア中心の必要な数を示すことができないために（しかし、参照化合物に存在しない新しい特色を導入するためではない）候補分子を不利にしてしまう。 pscore_sim_strict では、候補化合物は、参照化合物の特色にマッチするのに必要とされるように配向した、少なすぎも多すぎもしないファーマコホア特色を示すことが期待される。

【0083】

フィンガープリントの総合評点では、コムファーム (ComPharm) の総合評点は、 pscore_sim 項のすべての考えられた特色 f の重みづけ平均としてとられる（後者の表現中の分母がゼロである特色を無視して）。対応する重みづけ因子 $W(f)$ 及び上の指数中の減衰定数 α は、フィンガープリント評点機能により以前に使用されたものである。

【0084】

工程 21 では、コムファーム (ComPharm) 最適化エンジンは、立体構造体の対 (R_i, C_j) 及び相対配向（これらは、以前に定義されたように、コムファーム (ComPharm) 総合評点を最大化するために持ってこられる）を見い出すために

遺伝的アルゴリズムを使用する。この最大コムファーム (ComPharm) 評点は、今やフィンガープリント比較工程後に保留した候補を再ランク付けするために使用される。

【0085】

次の工程では、最も良好にランクされた化合物の化学合成が行われる。

【0086】

二者択一的に又は漸増的に、検索された生成物中に表されるすべての基礎単位のリストが確立し、そして生成に焦点を合わせたコンビナトリアルライブラリーはこのようなBBに基づく。

【0087】

重みづけ因子の値は、実施すべき特異的探索による2つの可能なアプローチ (一般多様性パラダイム (General Diversity paradigm) 及び受容体指向性パラダイム (Receptor-Oriented paradigm)) により得られる。

【0088】

一般多様性パラダイムは、異なる受容体のリガンドの分類の間を連続的に識別する類似性評点機能を得るために、重みづけ因子を選択することにある。異なる受容体に関連したリガンドの集団の任意のコレクション (専ら関連受容体に結合するリガンドのファミリーからなる各集団) を仮定すれば、リガンドの「最も多様な」サブセットは、この最も多様なサブセット選択が実現した評点機能が、理想的な識別力を有するならば、受容体当たり1つのリガンドを検索する。識別力が低い機能は、他のリガンドファミリーを完全に無視しながら、同じ受容体のいくつかのリガンドを選択してしまうため、目的の機能として少なくとも1つのリガンドが最も多様な選択において見い出される受容体の数を使用することにより、2つの分子の間の距離の識別力を改善するために、重みづけが最適化される。次に得られた重みづけ因子の値は、受容体の数が十分に大きいならば、受容体部位へのリガンドの固定に寄与する二極性ファーマコホアの平均的傾向を特徴づける。

【0089】

受容体指向性多様性パラダイム (Receptor-Oriented Diversity paradigm) は

、任意の2つの活性化合物の間の平均距離を最小化するため、及び各活性化合物と任意の不活性化合物の間の相違点評点を最大化するためのような、所定の受容体に対するライブラリーの一次スクリーニング結果に基づく重みづけ因子を較正することにある。この較正様式により、どのファーマコホアが、所定の受容体への結合に必須であるかを明確にすることができる。

【0090】

またゴーストライブラリーのスクリーニングは、先の方法の較正に必要なデータ発掘を実行するのに十分な情報が利用可能であれば、類似性評点の代わりに、再帰的分割法 (Recursive Partitioning)、神経回路網 (Neural Networks) 又は他の定量的構造-活性相関 (Quantitative structure-Activity Relationships) により実行することができる。類似性評点は、その類似体を産生するために単一の活性化合物を必要とする利点を有するが、期待される活性に最も重要な分子の特色に関する知識がないという欠点を有し、そのため検索される類似体中にすべて (リード化合物の適切及び不適切な特色の両方) が存在しなければならないことを無差別におしつける。

【0091】

再帰的分割法 (Recursive Partitioning) は、観察可能なもの (生物学的活性) の実験的尺度の大きなセットから出発して、この実験の成果を決定する変数のセット (分子記述子、すなわち、ファーマコホアのフィンガープリント) に関して集団化スキームを確立するデータ発掘法である。このアプローチのゴールは、観察可能なものの値に関して均質な集団を作成することであり、これらは、ある集団と一緒に分類されるすべてのデータ点について同じ範囲 (同じ分類) に含まれるはずである。その分子を特徴づける分子記述子に関連する各化合物の活性分類を特定する入力表は、各化合物を、確立した「活性規則」及びその代表的記述子の値の関係において「活性集団」に割り当てるために提供される。本プログラムは、「最も代表的な記述子」であるもの、及びこれらの記述子の閾値が、化合物の一方の又は他方のファミリーへの帰属を規定するものを見つけだす。最適な「分割規則」は、個々のファミリーがそれぞれ「活性」及び「不活性」化合物として最適に濃縮される「デシジョン 트리」を定義する。

【0092】

統計的規則のセットにより、本アルゴリズムは、どの記述子を使用すべきか、及び分割させるためにどの閾値をとるべきかを選択する。次に分子を、デシジョンツリーの対応する「葉」に割り当てる。分類1の葉は、理想的には活性分子だけを含む。しかしこれは、現実においては非常に起こりにくい。典型的には各葉は、活性と不活性化合物の両方を含む。相対比（活性数／不活性数）葉が（活性数／不活性数）全母集団よりも大きいならば、この葉は分類1の葉であると考えられる。この葉の不活性を活性であると予測するとき犯される誤りは、この葉が「分類2」と標識されて、これに含まれる活性が不活性と予測されるならば導入されるものよりも小さいと考えられる。活性化合物の相対濃度が完全なセットの分子におけるこれらの濃度未満に低下する葉には、逆は真である。結論として、活性化合物が、分類1の葉は濃縮される葉であり、一方分類2の葉は貧弱である。

【0093】

この「データ発掘」アプローチは、こうして学習セットにおける活性化合物には、その不活性な対照物よりも多く出現する特色（ファーマコホアのフィンガープリント）のセットを抽出する。本アプローチは、「重要な」特色を示し、かつ活性であることを「予測する」化合物を選抜する。

【0094】

一般多様性パラダイム (General Diversity paradigm) を例示するために、D A T受容体の6つの参照リガンド（ドーパミン担体／IDM）を使用して、最初概念の証明試験を行った。異なる化学の化合物、官能基転位の化学、還元的アミノ化、アミド、尿素、カルバマート及びエステルが、このフィルター及び本法の一般多様性パラダイムにより分けられた。この実質的なスクリーニングアプローチは、芳香族アルデヒドの還元的アミノ化からの2個の酸×21個のアミンに由来するアミドのコンビナトリアルライブラリーの合成を示唆した。42個の化合物のこの小さなライブラリーを合成及び試験して、図3に示される非常に積極的な結果が得られた。

【0095】

これらの化合物は、新規で、原子結合性の観点から全く異なっており、そして間違いなく、容易に合成することができ、焦点のライブラリーにより更に最適化できるアミドの「オープン」分類に属する。したがって本実質的スクリーニングアプローチは、参照分子よりわずか10倍効果が弱い、明らかに周知の逆合成経路を示す類似体を首尾よく発見できた。

【0096】

この点で、本発明はまた、図4に表される一般式(I)〔式中、Aは、 $C=O$ 、 $C=S$ 又は $CH-OH$ を表し；n及びmは、相互に独立に、1、2又は3であり、Arは、芳香族基（好ましくは、フルオレン、ベンジルスチレン、4、4'-ビフェニル、フェナントレン、フェニル、4-クロロフェニル及び4-ブロモフェニル）であり、そして炭素原子a及びbは、相互に結合してもよい〕の任意の化合物に関する。更に好ましくは、Aは $C=O$ を表す。更になお好ましくは、一般式(I)において、n及びmは2である。最も好ましい化合物は、一般式(I)〔式中、Aは、 $C=O$ であり、n及びmは、2であり、そして炭素原子a及びbは、結合していない〕により表される。

【0097】

最も活性な化合物のいくつか、すなわち化合物(A)、(B)、(C)及び(D)が図5に表される。これらの化合物は、製剤及び／又は農芸化学工業における用途に有利な生物学的及び構造上の性質を有する。特に、該化合物は、DAT受容体へのリガンドの結合のインビトロ又はインビボでの阻害のために、異なる置換基を有するその類似体の製造のために、更には化合物のライブラリーの製造のために使用することができる。すなわち本発明はまた、少なくとも1つの、好ましくは複数の上述の化合物を含む、化合物のライブラリーに関する。

【0098】

上述のように、これらの化合物は、当業者には既知の従来の化学的技術により容易に合成することができる。特に、これらは実験セクションに例示されるように、前駆体アミンから調製することができる。

【0099】

別の例により、5-HT₄受容体へのセロトニン活性（モルモット回腸調製物

の5-HT₄誘導収縮を阻害する化合物の能力) に対する類似体を、本発明の一般多様性評点機能により検索した。更に具体的には、5-HT₄受容体に対して活性なリード化合物の類似体の生成への本方法の応用を試験した。

【0100】

本例では、化合物S1 (図6に示される) のフィンガープリントを本発明の方法による立体構造サンプリングによって作成し、可能性あるフィンガープリントライブラリーの5百万個のフィンガープリントのサブセットをスクリーニングして、最も良好な評点の化合物を検索した。

【0101】

5-HT₄リガンドS1から出発して、本実質的スクリーニングアプローチは、以下を検索した：

－60個のカルバマートのシリーズ。これらの構成基礎単位(11個のアルコール及び28個のアミン)を組合せて、7個のアルコール×15個のアミン=105個のカルバマートの小さいコンビナトリアルライブラリーを得た(4個のアルコールと13個のアミンは、利用可能性及び反応性の問題により放棄したため)。

－35個のエステルのセット、8個の酸×7個のアルコール=56個の化合物のライブラリーにより制限されている。フィンガープリントライブラリーのスクリーニングされたサブセットのメンバーであることが見いだされた、参照化合物自体を含む上位8個の最も良好なエステルだけを合成した。

【0102】

これらの化合物は、5-HT₄受容体標的でスクリーニングして、その結合能力を測定し、そして本方法の予測可能性を立証した。表1は、全8個の合成したエステルと8個の最も活性なカルバマートの生物学的試験の結果を略述する。

【0103】

【表1】

表 1

番号	生成物	阻害% (10 μ M)	IC ₅₀ (NM)	型
1	S1	104	**	エステル
2*	%33518	101	**	エステル
3*	%33519	104	**	エステル
4*	%33520	104	**	エステル
5*	%33521	103	**	エステル
6	%33522	101	**	エステル
7*	%33524	103	**	エステル
8*	%33539	9	Inact.	エステル
9*	%21910	65, 8	9270	カルバマート
10*	%21947	61, 8	4010	カルバマート
11	%21954	51, 3	7360	カルバマート
12	%21961	49, 2	32400	カルバマート
13	%21968	57, 1	11070	カルバマート
14	%21975	64, 3	8460	カルバマート
15*	%21984	64, 4	Inact.	カルバマート
16	%21989	64, 6	5490	カルバマート

【0104】

活性化合物 — は、実際に予測された分子を示す。**これらのエステルは、参照化合物のと同じオーダーの親和性を有する（例えば、ナノモル範囲の）。

【0105】

この点で本発明はまた、独創的な構造と有利な生物学的性質を有する新規な（クロロフェノキシ）化合物を提供する。該化合物は、図7に示される一般式（II）〔式中、Yは、O、N又はCH₂であり、そして置換基Rは、複素環基を含む〕により表される。特定の実施態様では、置換基Rは、基（G）、（I）、（J）又は（K）〔式中、nは、1、2、3、4又は5であり、そしてR'は、アルキル、好ましくは低級アルキル（1～5個の間の炭素原子を有する）、更に好ましくはメチル又はエチル基である〕から選択される複素環基を含む。基（K）の特定の例は、基（E）、（F）及び（H）である。更に好ましくは、一般式（II

）において、YはOであり、そして置換基Rは複素環基を含む。更になお好ましくは、YはOであり、そして置換基Rは、図7に示される式(E)～(K)〔式中、nは、1、2、3、4又は5であり、そしてR'は、前記と同義のアルキルである〕により表される。

【0106】

具体的化合物は、図7に表される化合物(e) (YがOであり、そしてRが(E)である一般式(II)に対応する)；化合物(f) (YがOであり、そしてRが(F)である一般式(II)に対応する)；化合物(g) (YがOであり、そしてRが(G)である一般式(II)に対応する)；化合物(h) (YがOであり、そしてRが(H)である一般式(II)に対応する)；化合物(i) (YがOであり、そしてRが(I)である一般式(II)に対応する)；化合物(j) (YがOであり、そしてRが(J)である一般式(II)に対応する)である。

【0107】

これらの化合物は、製剤及び／又は農芸化学工業における用途に有利な生物学的及び構造上の性質を有する。特に、該化合物は、セロトニン受容体5HT₄へのリガンドの結合のインビトロ又はインビボでの阻害のために、異なる置換基を有するその類似体の製造のために、更には化合物のライブラリーの製造のために使用することができる。すなわち本発明はまた、少なくとも1つの、好ましくは複数の上述の化合物を含む、化合物のライブラリーに関する。

【0108】

上述のように、これらの化合物は、当業者には既知の従来の化学的技術により容易に合成することができる。特に、これらは実験セクションに例示されるように、前駆体クロロフェノキシ化合物から、カルボニルジイミダゾールと複素環基の存在下で調製することができる。

【0109】

本発明はまた、上に開示される式(I)及び／又は(II)の化合物及び賦形剤、例えば薬剤学的に許容しうる賦形剤(食塩水、等張性及び／又は生理学的溶質、ゲル、界面活性剤及び／又は安定化剤など)を含むことを特徴とする任意の組成物に関する。該組成物は、任意の適切な装置で処方することができる。

【0110】

これらの結果は、本発明の実質的なスクリーニングアプローチにより以下のことができることを示す：

【0111】

－5百万個の分子のコレクションからある化合物の最も近いものを首尾よく見出し出すこと。非常に類似した「人まね」化合物が実質的ライブラリーに存在するならば、本法はほぼ間違いなくこれらを検索する。実際、参照リガンド自体が、その実質的ライブラリーのメンバーであり、かつ実質的スクリーニングエンジンにより「再発見」されている。これはつまらないことと思われるかもしれないが、実はフィンガープリントが多重立体構造モデルにより構築される様式の確認である。S1の参照フィンガープリントは、触媒 (Catalyst) プログラムにより直接提供されるS1の立体構造体に基づき作成されたが、可能性あるフィンガープリントライブラリーに蓄積されるものは、ゴーストデータベース立体構造体に基づいていた。フィンガープリントの「ファジー」な定義及び類似性評点機能の定義のため、これらのフィンガープリントは、その作成に基づく立体構造探索アプローチにおける差にもかかわらず、非常に類似したままである。

【0112】

－参照化合物ほど常には強力ではないが、コンビナトリアル合成によりはるかに容易に利用可能であり、そして焦点ライブラリーによって更なる最適化処理を行うことができる分類を代表する、異なるファミリーのリガンド (カルバマート) を同定及び定義すること。カルバマート及び原型エステルにおける総合的なファーマコホアの分布は非常に類似しており、原子結合性はなお適切に保存されている (例えば、すべての活性なカルバマートにおいてインドール環が保存されている) が、それにもかかわらずこれは、明確な新規な分類の5HT₄リガンドである。

【0113】

－実際に予測される化合物 (実質的スクリーニングの「ヒット」) の間の重要なヒット率を、これらのヒットを制限するために合成されるコンビナトリアルマトリックス中の化合物の残りのものに対して保証すること。14個の活性化合物

中7個が実質的スクリーニングのヒットであった。実質的スクリーニングは、17個の分子が活性物であると予測して、7個が実際に活性物であったが、これは、このような単純なパターン認識アルゴリズムでは非常に良好な成功率である。

【0114】

本スクリーニング法及び類似法の別の確認として、6400個の化合物の偏りあるライブラリーは、リード探索ライブラリーの一次スクリーニングから得られたBZDc受容体ヒットの周囲に集中した。リード探索ライブラリーに見い出されるリード化合物は、既にA-B型のコンビナトリアル生成物であるため、この偏りあるライブラリーは、「一般多様性」パラメーターでのFBPA類似性評点アプローチを使用して、基礎単位Aの類似体A' ₁のセットに加えて基礎単位Bの類似体B' ₁のセットを検索することにより得られ、次に6400個すべての生じる生成物A' ₁-B' ₁を合成した（左-右類似の方策）。この偏りあるライブラリーを次に、BZDc受容体に対する高いスループットのスクリーニングに、初期のリード探索ライブラリーをスクリーニングするのに使用したのと同じ10⁻⁵mol/lの濃度で付した。下記表2に示されるように、リード探索ライブラリーに対する焦点ライブラリーのヒット率のかなりの上昇を証明することができる。更には、偏りあるライブラリーでは、非常に活性な化合物が特異的に濃縮されている（偏りあるライブラリーでは5倍多く発生する）が、一方リード探索ライブラリーでは非常に稀な事象である。

【0115】

【表2】

表 2

10 ⁻⁵ Mでの 阻害%	リード探索 ライブラリー		焦点ライブラリー		ヒット率の濃縮因子
	ヒット数	ヒット率	ヒット数	ヒット率	
≥ 50%	30	1.63	221	4.85	2.98
≥ 70%	12	0.65	82	1.8	2.77
≥ 80%	6	0.33	67	1.47	4.45
≥ 90%	4	0.22	53	1.16	5.27

【0116】

ファジー二極性ファーマコホアオートコレログラム (Fuzzy Bipolar Pharmacophore Autocorellogram) (FBPA) 測定のためのいくつかの確認試験を行ったが、最も適切なものの1つは、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ (FPT) のリガンドの間を識別することにあつた。最も活性なファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ (FPT) と不活性化合物を使用する。最も活性なFPTインヒビターを参照リガンドとして使用して、本発明の方法は、活性化合物 (参照リガンドと共通の骨格を持つインヒビターの分類Aに加えて構造的に別個の分類Bからなる) と不活性物Iの間を首尾よく識別できた (図8)。特に、図8に与えられる結果は、得られた類似性評点が、実際に分子の活性に相関したことを、すなわち、作成したフィンガープリント (Fingerprints) によって、ヒット率が上昇した化合物の焦点ライブラリーの作成が可能になることを示す。

【0117】

再帰的分割アプローチは、ミュー受容体に対する活性について前もって分析した15025個の化合物により確認した。化合物の「ヒット」と「不活性」への化学者の分類は、そのまま採用した。この試験において、すべての選択された「ヒット」は、分類「1」に割り当て、一方不活性は分類「2」のメンバーとして標識した。この分類により、15025個の中から67個の化合物 (0.445%) が活性分子であった。明らかに、活性と不活性へのこの分類は人為的であり、そして我々は分類1の化合物が真に μ リガンド (これらは、広範な活性をカバーする：ナノモル～マイクロモルのIC₅₀値まで) であることをかなり確信できるが、更に不活性化合物の例として入力される分子のいくつかは、実際には活性である。これは、正確なIC₅₀測定によってライブラリーのあらゆる化合物を性状解析するために莫大な努力を費やさないうえ、生のHTSデータを解釈させられる任意のモデルの避けがたい誤りの出所である。モデルは、その学習プロセスの重大な混乱なしに「偽陰性」のある割合を適応させるのに十分に堅固である必要がある。活性又は不活性として化合物を分類する上でのモデルの成功パラメーターは、この問題のために幾分過小評価されることがある。活性として「偽陰性」を分類することは、モデルの観点からは誤りとしてみなされるが、実際

にはそうでない。

【0118】

次に全部で15025個の分子を、それぞれ22個、22個及び23個の活性化合物を含む3つの異なる学習セットLS₁、LS₂、LS₃に分割して、これらのそれぞれ中の活性化合物の主要なファミリーの均質な表示を保証するように処理した。各LSは、モルヒネ誘導体、アミド、スルホナート及びカルバマートの典型を含む。

【0119】

活性及び不活性分子のファーマコホアのフィンガープリントは、前に開示されるように分析して、デシジョンツリーを定義した。学習セットLS₁により構築されたRPデシジョンツリーは、次にセットLS₂及びLS₃における活性物を予測するために使用され、一方LS₂で較正されたツリーは、LS₁及びLS₃において活性物を探索するために使用した。これらの試験ランの平均品質基準は、下記の表に与えられる。期待されるように、較正に使用されなかったセットでの成功率は、なお顕著ではあるが、較正セットで得られたものよりはるかに低い。

【0120】

【表3】

品質基準	試験セット	学習セット
%DA	36.67%	95.45%
%HD	7.86%	19.81%
EF	17.6	46.4

【0121】

%DA：発見された活性物の割合、例えば、このアルゴリズムにより予測される化合物のサブセットだけをスクリーニングするとき、利用可能な化合物の完全なセットをスクリーニングしようと試みるならば得られるであろう活性物の全数に対する、使用者が発見するであろう活性物の割合。

%HD：アルゴリズムにより活性であると予測される化合物のサブセットの中の活性物によって作り出される相対割合を表す、ヒット密度。

EF：活性であると予測される化合物の濃縮サブセットにおける高密度の、利用可能な化合物の完全なセットにおける「盲目 (blind)」ヒット率に対する比を表す、濃縮因子。

【0122】

本発明のフィンガープリントに基づく上に開示されるRPトリー法は、標準的な位相記述子及び形状記述子に基づくRPトリーと比較された。この目的のために、セリウス2 (Cerius2) 下で利用可能な標準的記述子セット (形状、構造及び位相記述子、更には分子の総電荷及びAlogP値を含む) を使用して、同じ学習セットにより代替RPトリーを作成した。較正に使用されなかった試験セットにおけるこれらの予測力は、下記表に与えられる：

【0123】

【表4】

品質基準	フィンガープリント	標準的記述子
%DA	36.67%	37.77%
%HD	7.86%	7.46%
Ef	17.6	16.7

【0124】

本発明のフィンガープリントによりもたらされる最も顕著な利点は、較正に使用されない、「外来」活性物を認識する能力の9%の改善にある。この差の最も有望な説明は、類似したファーマコホアパターンを示すが、較正で使用されるいくつかの化合物とは異なる位相を示す、較正工程で使用されない化合物が、フィンガープリントを使用すると「活性物」としてより認識されやすいということである。位相の差は、ファーマコホアパターン及び活性に影響することなく、2D記述子の値に重要な結果を招くことがあり、したがってFBPAに基づくデシジョントリーではなく2D記述子に基づくものにより、この分子の誤分類が引き起こされる。そのうえ、本発明のフィンガープリント (Fingerprints) による作業における別の重要な利点は、これらを評価するのに必要な努力がはるかに小さいことにある。15025個の分子のためのフィンガープリント (Fingerprints)

ファイルの作成は、おおよそ15分かかったが、標準的記述子計算を完了するには18時間が必要であった(同じR10000 CPUで)。

【0125】

本発明は、記載及び例示される実施例に限定されない。特に、異なる化学物に対応する異なる参照ライブラリーは、BBの参照ライブラリーを供給しうる。他の点で本発明は、異なる状況、例えば、特定の化学特性を有する所定の生成物(洗浄剤……)に対する類似体を探索するために、応用することができる。

【0126】

実験セクション：式(I)及び(II)の化合物の合成のためのプロトコール

1. 化合物(I)の合成

本実施例は、図5に表される化合物(A)の合成を具体的に例示する。記載されるプロトコール及び方法は、当業者であれば、共通の一般的な知識を利用して、一般構造(I)の任意の化合物の合成に容易に適用することができる。

【0127】

1. 1. 前駆体アミンの合成

50 mL風船型フラスコに、磁気攪拌下で、TBTU 337.16 mg (1.05 mmol; 1.15 当量)を加え、DMF 3.89 mLに溶解して、0.27 M溶液を得た。3-ベンゾイル安息香酸205.96 mg (0.91 mmol; 1 当量)を加え、ここにDIEA 215.4 μ L (1.75 mmol; 1.9 当量)を加えた。この溶液を3分間攪拌した。N-Boc-ピペラジン156.24 mg (0.84 mmol; 0.9 当量)を加えて、溶液を室温で一晩攪拌した。溶液を真空により濃縮して、生じた油状物をメタノール3 mLに懸濁した。溶液を10分間攪拌して、次にNa₂CO₃ 10 mLを加えた。次にDCM 10 mLで2回抽出を行った。有機相をプールして、1 M Na₂CO₃ 10 mL中で1回、1 M HCl 10 mL中で2回、及び蒸留水10 mL中で1回洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥して、溶媒を真空下で留去した。

【0128】

こうして褐色の油状物(368 mg)を得た。これをTFA/DCM溶液(50/50) 1.68 mLに懸濁して、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空下で留去し

て、生じた油状物をアセトニトリル 3 mL に懸濁した。溶液を乾燥機に入れた。目的の前駆体アミン 279 mg (0.68 mmol ; 収率: 81.6%) を黄色の油状物の形態で得た。

【0129】

1. 2. 化合物 (A) の合成

ディープウェルに、DCM 中の前駆体アミンの 0.25 M 溶液 $22 \mu\text{L}$ ($5.5 \mu\text{mol}$; 1.1 当量) を、3-フルオレンカルボキサルデヒドの 0.1 M 溶液 $50 \mu\text{L}$ ($5 \mu\text{mol}$; 1 当量) と共に導入した。ディープウェルを室温で 5 分間撹拌した。次に、DCM 中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの 0.5 M 懸濁液 $25 \mu\text{L}$ ($12.5 \mu\text{mol}$; 2.5 当量) を加えて、ディープウェルを室温で一晩撹拌した。溶媒を留去して、生じた油状物を DCM $100 \mu\text{L}$ に懸濁した。過剰の水和物を 1 M NaHCO_3 $15 \mu\text{L}$ (3 当量) により中和して、ディープウェルを激しく撹拌した。溶媒を留去して、化合物 (A) を得た。

【0130】

このプロトコールは、対応するアルデヒドを使用することにより、異なる芳香族基を有する一般構造 (I) の他の化合物に容易に置き換えることができる。また、正確な条件は、当業者であれば適合させることができる。

【0131】

2. 化合物 (II) の合成

本実施例は、図 7 に表される化合物 (e) の合成を具体的に例示する。記載されるプロトコール及び方法は、当業者であれば、共通の一般的な知識を利用して、一般構造 (II) の任意の化合物の合成に容易に適用することができる。

【0132】

ディープウェルに、DMF 中の 2-(ヘキサメチレンイミノ) エタノールの 0.1 M 溶液 $50 \mu\text{L}$ ($5 \mu\text{mol}$; 1 当量) 及び THF 中の N, N'-カルボニルジイミダゾールの 0.247 M 溶液 $42 \mu\text{L}$ ($10.3 \mu\text{mol}$; 2.1 当量) を導入した。ディープウェルを室温で 2 時間撹拌した。DMF 中の塩化 2-(2-クロロフェノキシ) アセトアミジニウムの 0.1 M 溶液 $50 \mu\text{L}$ ($5 \mu\text{mol}$; 1 当量) を次に加えた。ディープウェルを室温で 12 時間撹拌して、化合物 (e) を得た。

。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の具体的方法の第1工程シリーズの、ラジカルの対を選択するための化学アルゴリズムフィルターに関する概略のフローチャートを示す。

【図2】

ゴーストデータベースへの入力としてラジカルの3Dモデルを提供及び登録するための幾何学アルゴリズムフィルターに関する、このような方法の次に続く工程シリーズの概略のフローチャートを示す。

【図3】

DATへの結合に関する焦点ライブラリーのスクリーニングを示す。

【図4】

一般式(I)を示す図である。

【図5】

化合物(A)～(D)の構造を示す図である。

【図6】

化合物S1の構造を示す図である。

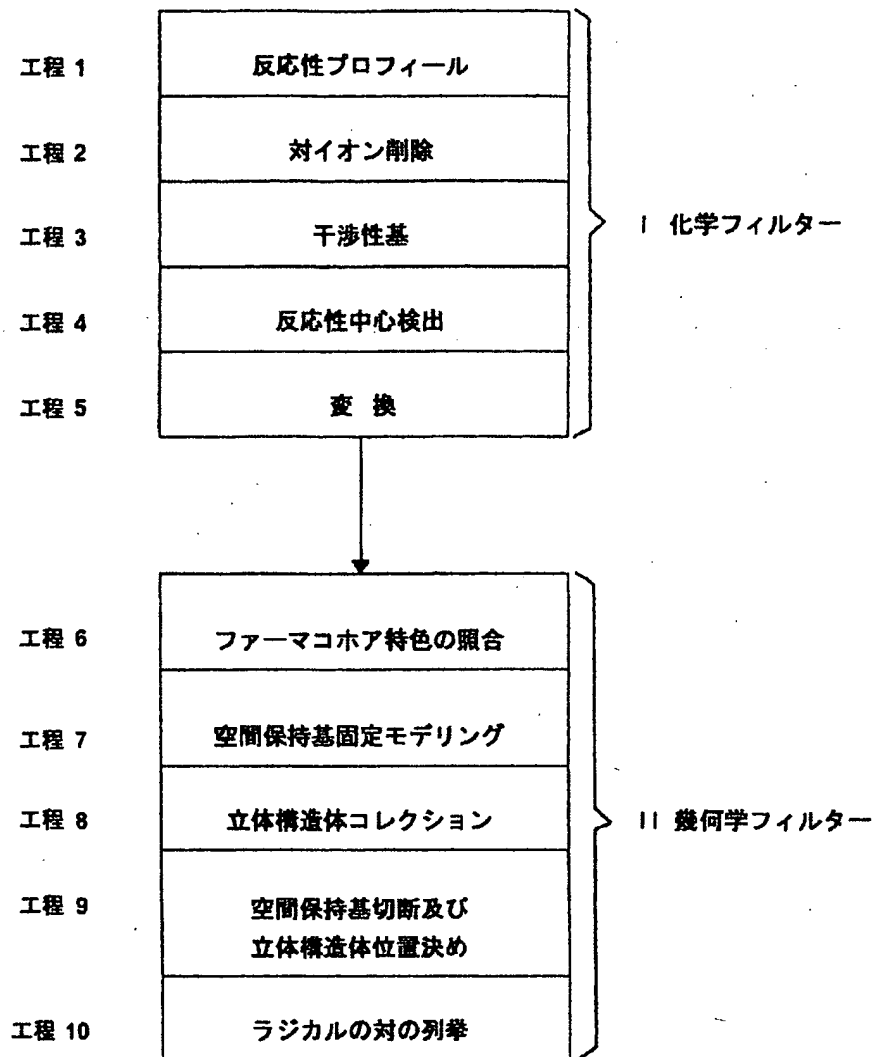
【図7】

化合物(E)～(K)の構造を示す図である。

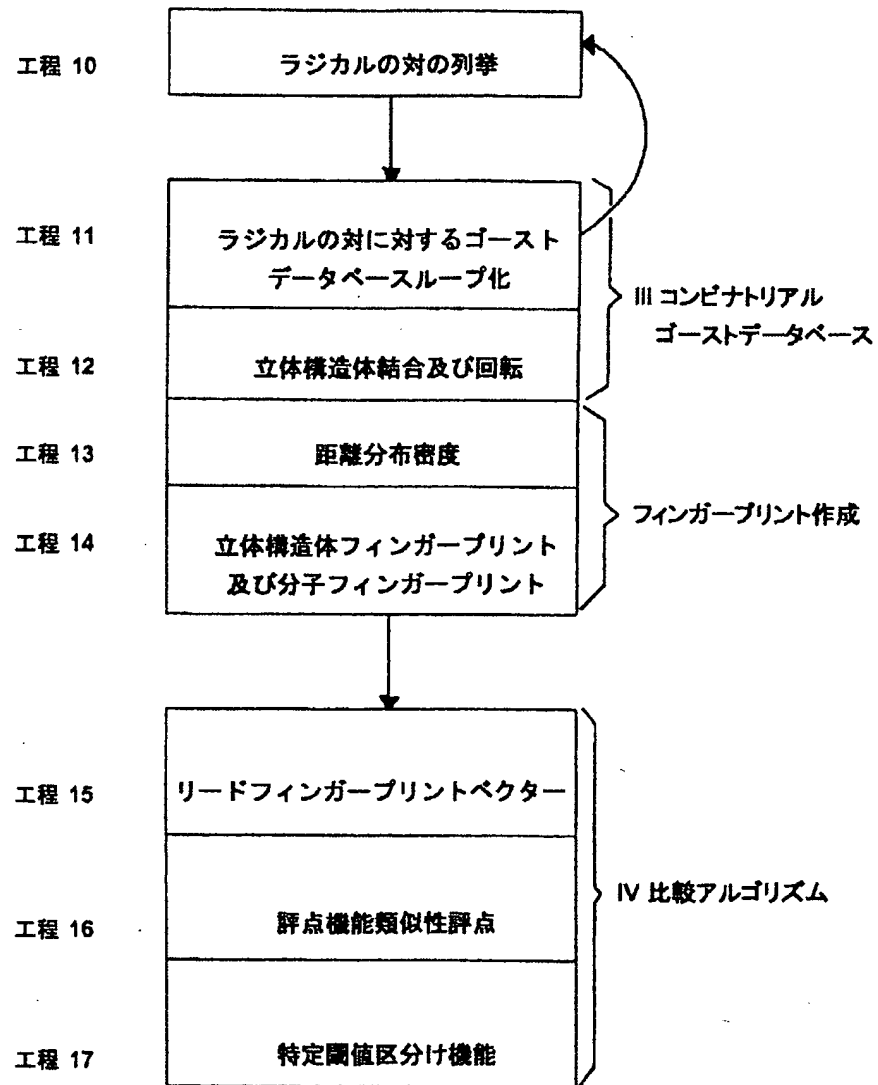
【図8】

参照リガンドに対する類似性評点：Y-分子の $\log K_i$ 、大きな正の値は不活性であると推測される、X-参照物に対するこれらの類似性評点に相関する化合物のランキングを示す図である。

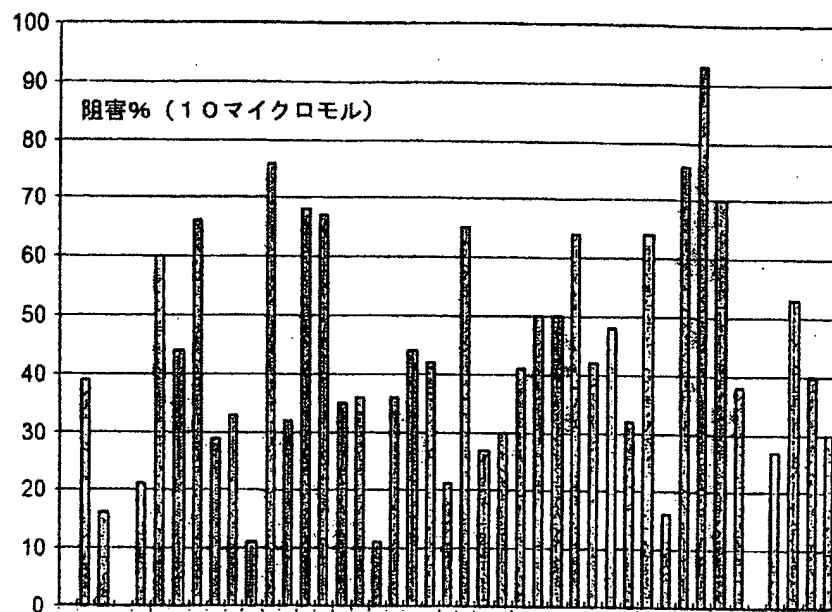
【図1】



【図2】

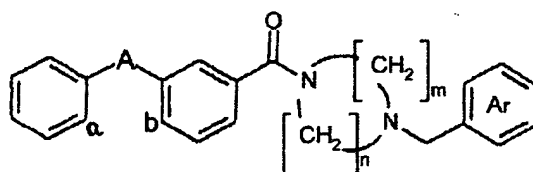


【図3】



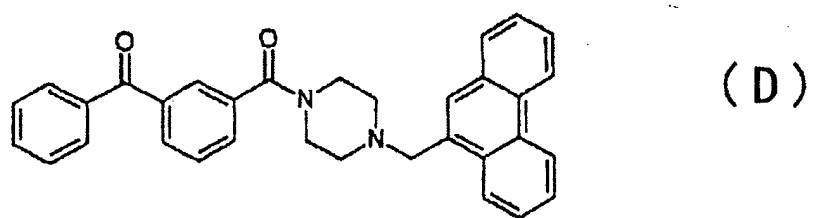
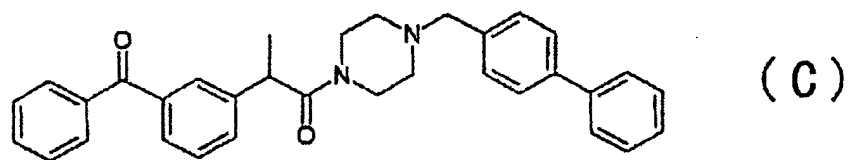
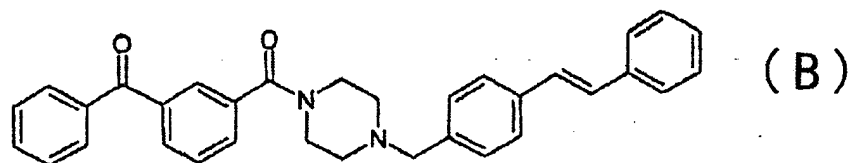
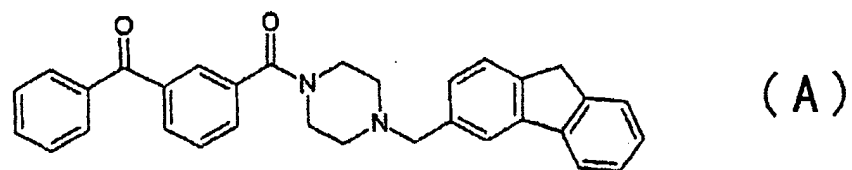
合成された生成物 (42)

【図4】

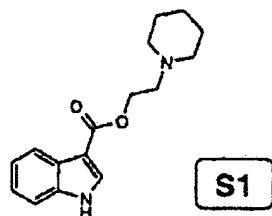


(I)

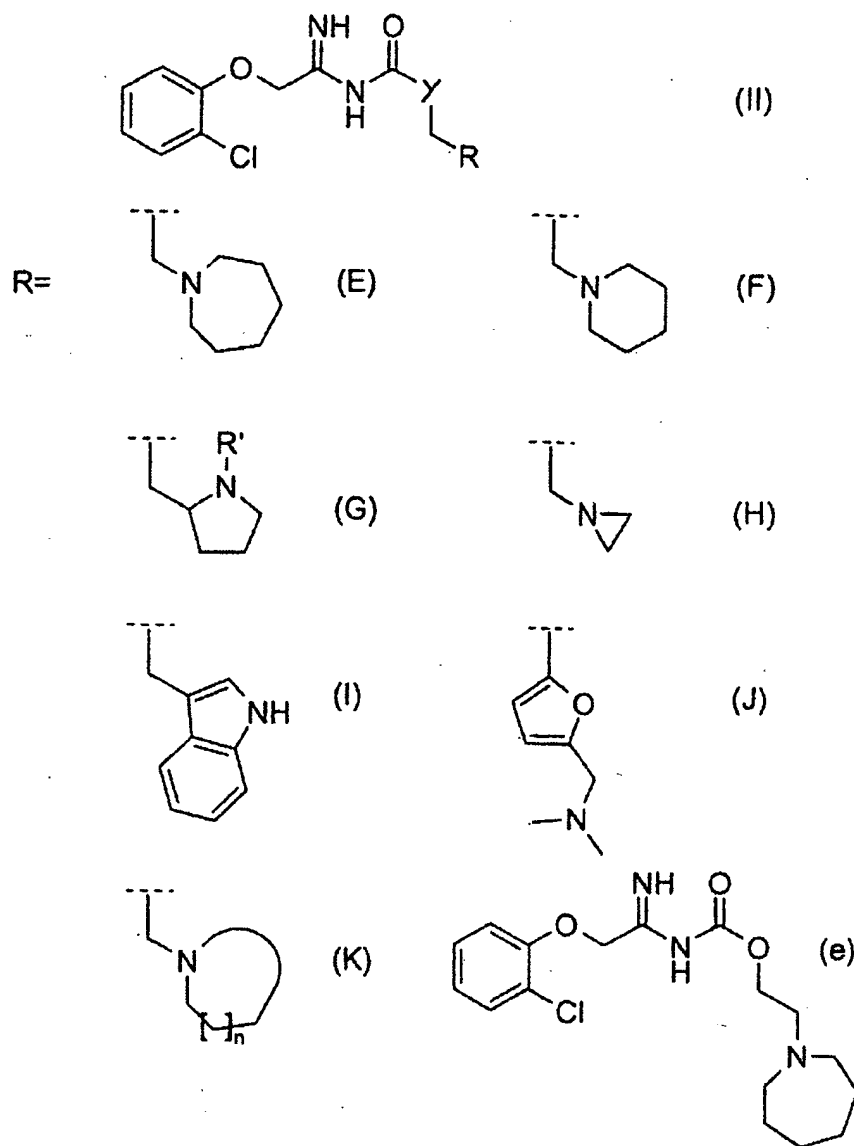
【図5】



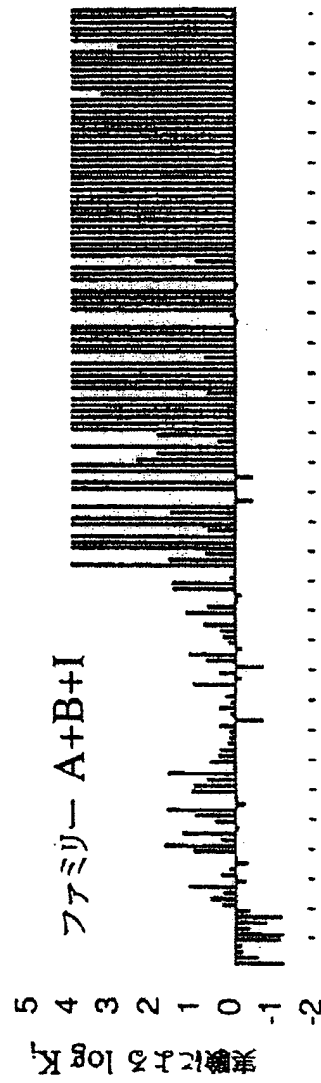
【図6】



【図7】



【図8】



【手続補正書】

【提出日】平成12年4月25日(2000.4.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 リード化合物と類似しているために潜在的に活性な合成類似体を、基礎単位化合物の参照ライブラリーから、及び該類似体のコンビナトリアル合成のための合成プロトコールから、迅速に検索する方法であって、

－基本的化学法則、及び場合により特異的反応性記述子に基づく反応性予測モデルを含む化学フィルターアルゴリズムにより、参照ライブラリー中の基礎単位を選択し、ここで、選択された基礎単位は、コンビナトリアル合成の化学プロセスにおける妥当な反応パートナーであり、その反応性中心を検出し、そしてその分子略図をコンビナトリアル生成物を作り上げる基礎構造であるラジカルに変換することからなる工程；

－これらを2D略図において一時的にかさ高い空間保持基に結合して、生じる複合体を立体構造体のサンプリングランに付して3D立体構造体のコレクションを得て、次に立体構造体の反応性中心が立体的にアクセス可能であること、かつその自由結合価がそれ以前には空間保持基により占有されていた自由空間の領域に向いていることを保証するために、空間保持基を除去することによる、これらのラジカル3D多重立体構造モデルを樹立する工程；

－これらがある種の立体障害及び立体構造の多様性基準に従うことを確認後、これらの3D立体構造体を、コンビナトリアル生成物の「ゴーストデータベース」の入力となる3Dラジカルデータベースに登録し、ここで、「ゴーストデータベース」は、構成ラジカルに登録立体構造体を共に結合させることにより、任意のこのような生成物の構造を即座に作成することで、コンビナトリアル生成物のデータベースをエミュレートするアルゴリズムを含むことからなる工程；

ーゴーストデータベース内のアクセス可能な任意の分子構造について、このような原子の化学的性質及びこれが置かれる分子環境を説明する基本的法則に基づき、ファーマコホア型の物理的性質の特色を示す任意の原子を検出し、そして各原子が該ファーマコホア特色の1つを示すすべての可能なファーマコホア特色の対を列挙し、ここで、これらのファーマコホア特色は、分子間相互作用の強度を決定することに関係しており、かつ疎水性、芳香族、水素結合ドナー、水素結合アクセプター、アニオン性及びカチオン性の少なくともいくつかを含むことからなる工程；

ー該分子構造中に検出された各ファーマコホア特色の対について、この分子の全立体構造に関係する原子の間のすべての距離を計算し、該計算された距離をファジーなやり方で複数の距離分離に割り当て、そして距離分布密度を作成する工程；

ー分子の目下の立体構造に関連するファーマコホア特色のすべての対の距離分布密度を含む立体構造フィンガープリントベクターを作成し、すべての考えられた立体構造の立体構造フィンガープリントから平均分子フィンガープリントを計算し、そして可能性あるライブラリーを構成及び供給するためにこの平均分子フィンガープリントを登録する工程；

ー異なる結合親和性に関して識別力を最大化するために較正される重みづけ因子による、ファーマコホア特色の相対的重要性を説明する、2つの分子フィンガープリントの間の類似性の尺度を評価するための評点機能を定義する工程；及び
ーリード化合物のフィンガープリントを作成し、上記評点機能によりこれらのフィンガープリントを可能性あるライブラリーの各分子フィンガープリントと比較し、そして評点値を上昇させるために、評点機能により特定の閾値未満の評点値が得られる、可能性あるライブラリーの分子を選択する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項2】 少なくとも1つのリガンドが最も多様な選択において選ばれる、受容体の数を目的機能として利用することにより、「一般多様性パラダイム」における異なる受容体のリガンドのファミリーの間の識別力を最大化するために、評点機能の重みづけ因子が較正されることを特徴とする、請求項1記載の方

法。

【請求項3】 任意の2つの活性化合物の間の平均距離を最小化し、かつ各活性化合物と任意の不活性化合物の間の相違点評点を最大化するような、所定受容体に対するライブラリーの一次スクリーニング結果により、「受容体指向性多様性パラダイム」において所定の受容体に結合する化合物の間の識別力を、これに関して結合親和性を持たないものと対比させて最大化するために、評点機能の重みづけ因子が較正されることを特徴とする、請求項1記載の方法。

【請求項4】 干渉する可能性のある反応性基を含みうる目下の基礎単位を放棄するため、及び／又はカップリング前の基礎単位に官能基を付加させるために、予備的照合工程を含めることを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項記載の方法。

【請求項5】 3D立体構造体の生成が、ファーマコホア特色に関連する選択されたラジカルを2D略図の分子構造の立体構造高速サンプリング解析から抽出すること、並びに各ラジカルに含まれる各特異的化学基については、反応性中心の周囲の重要な立体障害の残りの立体構造及び他のサンプリングされたものと類似した立体構造を検出及び放棄することにより、幾何学フィルターでの構造情報のコード付け工程で完了することを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項記載の方法。

【請求項6】 ある参照ライブラリー及びあるセットの合成プロトコールから目下利用可能な基礎単位が、規則的に更新され、このような更新のそれぞれは、可能性あるライブラリーの更新を自動的に引き起こすことを特徴とする、請求項1～5のいずれか1項記載の方法。

【請求項7】 ある化合物ライブラリーの一次の「盲目」スクリーニングから出発するフィードバックループを定義し、かつ活性化合物の同定の工程を含む、発見パラダイムに、活性化合物の特異的な特色を認識するための予測モデルのパラメーターの調整及び調節、即時的方法による参照ライブラリーからのこれらの化合物の活性な可能性のある類似体の検索、これらの類似体の合成並びにパラメーターを更に正確にするためのスクリーニングを統合することを特徴とする、請求項1記載の方法。

【請求項8】 本質的に以下：

- －必要な基及び干渉性基からなる目下の合成の反応性プロフィールを走査する工程（工程1）；
- －選択した基礎単位が単一分子を含むかどうかを照合し、対イオンを削除する工程（工程2）；
- －選択した基礎単位中の任意の干渉性基の存在を照合し、このような目下の基礎単位を廃棄する工程（工程3）；
- －基礎単位中の必要な官能基の存在を照合し、第2の基礎単位との結合に関与する反応性中心を算出して反応性パートナーラジカル（S1、S2）を形成し、脱離基を除去する工程（工程4）；
- －各ラジカル（S1、S2）の略図の重原子骨格に水素を付加し、少なくとも6つのファーマコホア特色、芳香族性、疎水性、水素結合ドナー性又はアクセプター性、全原子の正及び負電荷を照合及び列挙する工程（工程6）；
- －ラジカル（S1、S2）の2D略図をその自由結合価でかさ高い空間保持基に固定する工程（工程7）；
- －この化合物の得られた2D略図を既知の立体構造サンプリングランに付して立体構造体のコレクションを得る工程（工程8）；
- －得られた立体構造体（工程8）のそれぞれについて、空間保持残基を切断及び削除し、それ以前には空間保持基により占有されていた空の領域に向いているラジカル（S1、S2）の自由結合価を回復させる工程（工程9）；
- －各保留立体構造体について、反応性中心を参照システムの原点に据え、かつZ軸に沿って自由結合価を整列させるために、参照システム（OXYZ）における座標変換を実施する工程（工程9）；
- －各ラジカル（S1）をそのパートナー（S2）の全てとカップリングさせることにより得られるすべての化合物のリストを作成する工程（工程10）；
- －列挙されたすべての対（工程10）をループし、目下のラジカル（S1、S2）を、得られた（工程9）すべてのこれらの利用可能な立体構造体及びそれ以前に使用された構成原子のファーマコホア特色のリストと一緒に蓄積し、新しい結合により連結した原子のファーマコホア特色を再評価する工程（工程11）；

) ;

—第1のラジカル (S 1) の各立体構造体 (S 1 i) を第2のラジカル (S 2) の各立体構造体 (S 2 j) と連結し、後者の座標をX O Y面に対して鏡像化して、立体構造体の間に新しく形成した結合の正しい長さを回復させるために、これらを軸 (Z) に沿って並進させ、そして新しい軸の周囲で回転させる工程 (工程12) ;

—ファーマコホア特色の対の距離分布密度を作成するために、各二量体の目下の立体構造のための完全なセットの原子間距離を評価し、ファーマコホア特色の所定の対とマッチする原子の対の間のすべての距離を距離分類に分類する工程 (工程13) ;

—ファーマコホア特色により得ることができる組合せの数に対する要素の数により目下の幾何配置を記述する生成した立体構造フィンガープリントベクターを表示する工程 (各フィンガープリント要素 (F P) は、所定の対のファーマコホア特色 (f a, f b) とマッチする原子対の数と等しく、かつ上述の距離分類に含まれる距離で離されている) (工程14) ;

—立体構造フィンガープリントを合計して分子フィンガープリントベクターを得て、この合計を生成物の考えられた立体構造体の数に対して標準化することにより、この生成物を構成するラジカルの同定コードに関連させて蓄積される平均分子フィンガープリントを得る工程 (初期の合成プロセスを修飾し、かつ可能性あるライブラリーを定義する、すべての基礎単位間の可能なカップリング生成物のすべてのフィンガープリントのコレクション) (工程14) ;

—これらの参照化合物の略図がそのまま付されるラン立体構造アルゴリズムにより、直接生成される同じ手順によって、フィンガープリントの形の下で、リード化合物又は既知リガンド構造をコード付けする工程 (工程15) ;

—各対の特色 (f a, f b) に対応する距離分布を連続的に比較する、評点機能を導入する工程 (工程16) 及び

—類似性評点値に関する区分け機能により、参照化合物 (m o l 1) に対するそれらの類似性評点が、特定の閾値未満である可能性あるライブラリーのすべての分子 (m o l 2) を列挙する工程 (工程17) 、

を含むことを特徴とする、請求項1～7のいずれか1項記載の方法。

【請求項9】 以下：

－脂肪族アミノ基は、カチオン型であり、一方芳香族アミンは、中性とされること；

－生理学的条件下で中性pHで、プロトン化又は非プロトン化型の両方で出現する、イミダゾール環の存在を表示するために、特別なフラッグが使用されること；

－カルボキシラート、スルホナート、ホスファート基及びテトラゾールは、アニオンであると考えられること

を考慮して、関係する特異的化学基を照合することを特徴とする、請求項4記載の方法。

【請求項10】 空間保持基の選択が、全ての立体構造について反応性中心への適切なアクセス可能性をうまく保証したかどうかを照合するために、次いで立体障害基準が遂行されることを特徴とする、請求項5記載の方法であって、これらの基準が、

－保留立体構造体が冗長でないことを保証するための、異なる立体構造における原子間距離の比較；

－低エネルギーの立体構造に対してほぼ同一の幾何配置をとることが判った高エネルギー立体構造体を廃棄するエネルギー基準を含むことを特徴とする方法。

【請求項11】 分類のアーティファクトを回避するために、全対のファーマコホア特色における計算された原子間距離の分類が、「ファジー」なやり方で行われることを特徴とする、請求項8記載の方法。

【請求項12】 反応性プロフィールが、その第2の基礎単位へのカップリングの前に、第1の基礎単位の反応性中心にカップリングすべきトランスフォーマーを含み、各合成プロトコルが、第1の基礎単位に付加すべき機能性トランスフォーマーを伴う、請求項1～11のいずれか1項記載の方法。

【請求項13】 かさ高い空間保持基が、トリス（トリヨードシリル）メチル単位であることを特徴とする、請求項1～12のいずれか1項記載の方法。

【請求項14】 ファーマコホア特色の数が6であり、目下の幾何配置を記述する生成した立体構造フィンガープリントベクターが、252個の要素のベクターにより表されることを特徴とする、請求項1～13のいずれか1項記載の方法。

【請求項15】 各選択分子の立体構造体をリード化合物の立体構造体に重ね合わせることを試み、選択分子の類似基によりカバーされるリード化合物の官能基の数をカウントし、そして良好なフィンガープリント類似性評点及び良好な重ね合わせ評点を有する分子を選択することを含む、重ね合わせ試験を特徴とする、請求項1～14のいずれか1項記載の方法。

【請求項16】 検索された構造の合成が、可能性あるライブラリーから実施され、かつ生物学的試験に付すこと、及び検索された生成物において表されるすべてのBBのリストが、確立され、かつ生成に焦点を合わせたコンビナトリアルライブラリーが、このようなBBに基づくことを特徴とする、請求項1～15のいずれか1項記載の方法。

【請求項17】 可能性あるコンビナトリアル生成物の各々が、請求項1～16のいずれか1項に開示されるように得られるその分子フィンガープリントベクター、及びこの生成物を構成するラジカルの同定コードにより、このライブラリーにおいて表されることを特徴とする、可能性あるコンビナトリアル生成物のライブラリー。

【請求項18】 化合物の類似体を同定する方法であって、該化合物のフィンガープリントの調製、及び類似性評点のための、請求項17記載のライブラリーのスクリーニングを含むことを特徴とする方法。

【請求項19】 化合物の類似体を同定する方法であって、該化合物のフィンガープリントの調製、及び再帰的分割による、請求項17記載のライブラリーのスクリーニングを含むことを特徴とする方法。

【請求項20】 再帰的分割又は他の定量的構造-活性相関のような、データ発掘アプローチのための分子記述子としてのフィンガープリントの使用。

【請求項21】 図4に表される一般式(I)〔式中、Aは、C=O、C=S又はCH-OHを表し；n及びmは、相互に独立に、1、2又は3であり、A

r は、芳香族基であり、そして炭素原子 a 及び b は、相互に結合してもよい] の化合物。

【請求項 22】 図 7 に示される一般式 (II) [式中、Y は、O、N 又は C H 2 であり、そして置換基 R は、複素環基を含む] の化合物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter- national Application No PCT/EP 98/86968		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 G06F17/50 G06F17/30 C07D295/18 C07D209/42		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 G06F G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KING R D ET AL: "COMPARISON OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE METHODS FOR MODELING PHARMACEUTICAL QSARS" APPLIED ARTIFICIAL INTELLIGENCE. vol. 9, no. 2, March 1995, pages 213-233. XP002071862	20
A	see page 215, line 20 - line 40 see page 217, line 38 - page 219, line 20; table I --- -/-	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 March 1999		Date of mailing of the international search report 10.06.99
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer GUINGALE, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.

PCT/EP 98/06968

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PICKETT ET AL: "diversity profiling and design using 3d pharmacophores : pharmacore-derived queries (PDQ)" JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND COMPUTER SCIENCES., vol. 36, 1996, pages 1214-1223, XP002062095 WASHINGTON US see the whole document ---	1,20
A	WO 97 27559 A (PATTERSON DAVID E ; CRAMER RICHARD D (US); CLARK ROBERT D (US); FER) 31 July 1997 see page 12, line 15 - page 15, line 2 see page 53, paragraph 8 ---	1,20
A	US 5 463 564 A (AGRAFIOTIS DIMITRIS K ET AL) 31 October 1995 see column 3, line 26 - column 4, line 16 see column 12, line 25 - column 13, line 7 see column 17, line 12 - column 19, line 51; figures 1-11 ---	1,20
A	EP 0 790 567 A (ITAI AKIKO) 20 August 1997 see the whole document ---	1
A	MARTIN Y C: "3D DATABASE SEARCHING IN DRUG DESIGN" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 12, 12 June 1992, pages 2145-2154, XP000676670 see the whole document ---	1
A	WO 91 10140 A (UNIV TECHNOLOGIES INT) 11 July 1991 ---	
A	GORDON E M ET AL: "APPLICATIONS OF COMBINATORIAL TECHNOLOGIES TO DRUG DISCOVERY 2. COMBINATORIAL ORGANIC SYNTHESIS, LIBRARY SCREENING STRATEGIES, AND FUTURE DIRECTIONS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 10, 13 May 1994, pages 1385-1401, XP000605162 ---	
P,X	WO 98 47887 A (GLAXO GROUP LTD) 22 October 1998 ---	20
P,A	see page 2, line 30 - page 4, line 21 see page 5, line 23 - page 6, line 18; figures 1,2 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 98/06968**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-20

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP 98/06968

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

1. Claims: 1-20

A method for rapidly retrieving similar, and therefore potentially active synthetic analogs of a lead compound, from a reference library of building block compounds and from synthesis protocols for the combinatorial synthesis of the said analogs

2. Claim : 21

A compound of general formula (I) represented in figure 4

3. Claim : 22

A compound of the general formula (II) represented in figure 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. nat. Application No

PCT/EP 98/06968

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9727559	A	31-07-1997	AU 1847997 A	20-08-1997
			EP 0892963 A	27-01-1999
US 5463564	A	31-10-1995	AU 688598 B	12-03-1998
			AU 3628095 A	29-03-1996
			AU 7188698 A	30-07-1998
			CA 2199264 A	21-03-1996
			EP 0781436 A	02-07-1997
			HU 77914 A	28-10-1998
			JP 10505832 T	09-06-1998
			WO 9608781 A	21-03-1996
			US 5574656 A	12-11-1996
			US 5684711 A	04-11-1997
EP 0790567	A	20-08-1997	CN 1171160 A	21-01-1998
			WO 9613785 A	09-05-1996
WO 9110140	A	11-07-1991	AU 7034791 A	24-07-1991
			CA 2072363 A	30-06-1991
			EP 0557276 A	01-09-1993
			HU 65361 A	02-05-1994
			JP 5503691 T	17-06-1993
			PT 96440 A	15-10-1991
			US 5459077 A	17-10-1995
WO 9847087	A	22-10-1998	AU 7137798 A	11-11-1998

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	タームコード (参考)
C 0 7 D 209/18		C 0 7 D 209/18	
295/08		295/08	Z
295/18		295/18	A
307/66		307/66	
G 0 6 F 17/30	1 7 0	G 0 6 F 17/30	1 7 0 F
17/50	6 3 8	17/50	6 3 8
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, D K, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, L U, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, U G, US, UZ, VN, YU, ZW			
Fターム(参考) 4C069 AA05 BB02 BB34			
4C204 CB03 DB13 DB15 DB25 EB02			
FB01 GB01			
4H006 AA05 AC90			
5B046 AA00 KA05 KA06			
5B075 ND04 PR08 UU18			

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2001-521943(P2001-521943A)

【公表日】平成13年11月13日(2001.11.13)

【出願番号】特願2000-519377(P2000-519377)

【国際特許分類】

【誤訳訂正書】

【提出日】平成17年11月4日(2005.11.4)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】特許請求の範囲

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 リード化合物と類似しているために活性である可能性のある合成類似体を、基礎単位化合物の参照ライブラリーから、及び該類似体のコンビナトリアル合成のための合成プロトコールから、迅速に検索する方法であって、

－基本的化学法則、及び場合により特異的反応性記述子に基づく反応性予測モデルを含むことを特徴とする、化学フィルターアルゴリズムにより、参照ライブラリー中の基礎単位を選択し（選択された基礎単位は、コンビナトリアル合成の化学プロセスにおける妥当な反応パートナーである）、その反応性中心を検出し、そしてその分子略図をラジカル（コンビナトリアル生成物を作り上げる基礎構造）に変換する工程；

－これらを一時的にかさ高い空間保持基に結合して、生じる複合体を立体構造サンプリングランに付して3D配座異性体のコレクションを得て、次に配座異性体の反応性中心が

立体的にアクセス可能であること、かつその自由結合価がそれ以前には空間保持基により占有されていた自由空間の領域に向いていることを保証するために、空間保持基を除去することによる、これらのラジカル³D多重立体構造モデルを樹立する工程；

－これらがある種の立体障害及び立体構造の多様性基準に従うことを確認後、これらの3D配座異性体を、コンビナトリアル生成物の「ゴーストデータベース」の入力となる（「ゴーストデータベース」は、構成ラジカル³D配座異性体を共に結合させることにより、任意のこのような生成物の構造を即座に作成することで、コンビナトリアル生成物のデータベースをエミュレートするアルゴリズムを含むことを特徴とする）3Dラジカルデータベースに登録する工程；

－ゴーストデータベース内のアクセス可能な任意の分子構造について、このような原子の化学的性質及びこれが置かれる分子環境を説明する基本的法則に基づき、ファーマコホア（pharmacophoric）型の物理的性質の特色（これらのファーマコホア特色は、分子間相互作用の強度を決定することに関係しており、かつ疎水性、芳香族、水素結合ドナー、水素結合アクセプター、アニオン性及びカチオン性の少なくともいくつかを含むことを特徴とする）を示す任意の原子を検出し、そして各原子が該ファーマコホア特色の1つを示すすべての可能な二極性ファーマコア（pharmacores）を列挙する工程；

－該分子構造中に検出された各二極性ファーマコアについて、この分子の全立体構造に関係する原子の間のすべての距離を計算して、距離分布密度を作成する工程；

－分子の目下の立体構造に関連するファーマコホア（pharmacophores）のすべての対の距離分布密度を含む立体構造フィンガープリントベクターを作成し、すべての考えられた立体構造の立体構造フィンガープリントから平均分子フィンガープリントを計算し、そして可能性あるライブラリーを構成及び供給するためにこの平均分子フィンガープリントに登録する工程；

－異なる結合親和性に関して識別力を最大化するために較正される重みづけ因子による、ファーマコホア特色の相対的重要性を説明する、2つの分子フィンガープリントの間の類似性の尺度を評価するための評点機能を定義する工程；及び

－リード化合物のフィンガープリントを作成し、上記評点機能によりこれらのフィンガープリントを可能性あるライブラリーの各分子フィンガープリントと比較し、そして評点機能により特定の閾値未満の評点値が得られる、可能性あるライブラリーの分子を選択する工程

を含むことを特徴とする方法。

【請求項2】 少なくとも1つのリガンドが最も多様な選択において選ばれる、受容体の数を目的機能として利用することにより、「一般多様性パラダイム（General Diversity paradigm）」における異なる受容体のリガンドのファミリーの間の識別力を最大化するために、評点機能の重みづけ因子が較正されることを特徴とする、請求項1記載の方法。

【請求項3】 任意の2つの活性化合物の間の平均距離を最小化し、かつ各活性化合物と任意の不活性化合物の間の相違点評点を最大化するような、所定受容体に対するライブラリーの一次スクリーニング結果により、「受容体指向性多様性パラダイム（Receptor-Oriented Diversity paradigm）」において所定の受容体に結合する化合物の間の識別力を、これに関して結合親和性を持たないものと対比させて最大化するために、評点機能の重みづけ因子が較正されることを特徴とする、請求項1記載の方法。

【請求項4】 干渉する可能性のある反応性基を含みうる目下の基礎単位を放棄するため、及び／又はカップリング前の基礎単位に官能基を付加させるために、予備的照合工程を含めることを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項記載の方法。

【請求項5】 3D配座異性体の生成が、ファーマコホア特色に関連する選択されたラジカルを2D略図の分子構造の立体構造高速サンプリング解析から抽出すること、並びに各ラジカルに含まれる各特異的化学基については、反応性中心の周囲の重要な立体障害の残りの立体構造及び他のサンプリングされたものと類似した立体構造を検出及び放棄することにより、幾何学フィルターでの構造情報のコード付け工程で完了することを特徴と

する、請求項1～4のいずれか1項記載の方法。

【請求項6】 ある参照ライブラリー及びあるセットの合成プロトコールから目下利用可能な基礎単位が、規則的に更新されることを特徴とする（このような更新のそれぞれは、可能性あるライブラリーの更新を自動的に引き起こす）、請求項1～5のいずれか1項記載の方法。

【請求項7】 ある化合物ライブラリーの一次の「盲目」スクリーニングから出発するフィードバックループを定義し、かつ活性化合物の同定の工程を含む、発見パラダイムに、活性化合物の特異的な特色を認識するための予測モデルのパラメーターの調整及び調節、即時的方法による参照ライブラリーからのこれらの化合物の活性な可能性のある類似体の検索、これらの類似体の合成並びにパラメーターを更に正確にするためのスクリーニングを統合することを特徴とする、請求項1記載の方法。

【請求項8】 本質的に以下：

－必要な基及び干渉性基からなる目下の合成の反応性プロフィールを走査する工程（工程1）；

－選択した基礎単位が単一分子を含むかどうかを照合し、対イオンを削除する工程（工程2）；

－選択した基礎単位中の任意の干渉性基の存在を照合し、このような目下の基礎単位を放棄する工程（工程3）；

－基礎単位中の必要な官能基の存在を照合し、第2の基礎単位との結合に関与する反応性中心を算出して反応性パートナーラジカル（S1、S2）を形成し、脱離基を除去する工程（工程4）；

－各ラジカル（S1、S2）の略図の重原子骨格に水素を付加し、少なくとも6つのファーマコホア特色、芳香族性、疎水性、水素結合ドナー性又はアクセプター性、全原子の正及び負電荷を照合及び列挙する工程（工程6）；

－ラジカルの2D略図をその自由結合価でかさ高い空間保持基に固定する工程（工程7）；

－この化合物の生じる2D略図を既知の立体構造サンプリングランに付して配座異性体のコレクションを得る工程（工程8）；

－得られた配座異性体（工程8）のそれぞれについて、空間保持基部分を切断及び削除し、それ以前には空間保持基により占有されていた空の領域に向いているラジカルの自由結合価を今度は回復させる工程（工程9）；

－各保留配座異性体について、反応性中心を参照システムの原点に据え、かつZ軸に沿って自由結合価を整列させるために、参照システム（OXYZ）における座標変換を実施する工程（工程9）；

－各ラジカル（S1）をそのパートナー（S2）のあらゆるものとカップリングさせることにより得られるすべての化合物のリストを作成する工程（工程10）；

－列挙されたすべての対（工程10）をループし、目下のラジカル（S1、S2）を、得られた（工程9）すべてのこれらの利用可能な配座異性体及びそれ以前に使用された構成原子のファーマコホア特色のリストと一緒に蓄積し、新しい結合により連結した原子のファーマコホア特色を再評価する工程（工程11）；

－第1のラジカル（S1）の各配座異性体（S1i）を第2のラジカル（S2）の各配座異性体（S2j）と連結し、後者の座標をXOY面に対して鏡像化して、配座異性体の間に新しく形成した結合の正しい長さを回復させるために、これらを軸（Z）に沿って並進させ、そして新しい軸の周囲で回転させる工程（工程12）；

－ファーマコホア特色の対の距離分布密度を作成するために、各二量体の目下の立体構造のための完全なセットの原子間距離を評価し、ファーマコホア特色の所定の対とマッチする原子の対の間のすべての距離を距離分類に分類する工程（工程13）；

－ファーマコホア特色により得ることができる組合せの数に対する要素の数により目下の幾何配置を記述する生成した立体構造フィンガープリントベクターを表示する工程（各フィンガープリント要素（FP）は、所定の対のファーマコホア特色（fa、fb）とマ

ッチする原子対の数と等しく、かつ上述の距離分類に含まれる距離で離されている) (工程14) ;

—立体構造フィンガープリントを合計して分子フィンガープリントベクターを得て、この合計を生成物の考えられた配座異性体の数に対して標準化することにより、この生成物を構成するラジカルと同定コードに関連させて蓄積される平均分子フィンガープリントを得る工程 (初期の合成プロセスを修飾し、かつ可能性あるライブラリーを定義する、すべての基礎単位間の可能なカップリング生成物のすべてのフィンガープリントのコレクション) (工程14) ;

—これらの参照化合物の略図がそのまま付されるラン立体構造アルゴリズムにより、直接生成される同じ手順によって、フィンガープリントの形の下で、リード化合物又は既知リガンド構造をコード付けする工程 (工程15) ;

—各対の特色 (f a, f b) に対応する距離分布を連続的に比較する、評点機能を導入する工程 (工程16) 及び

—類似性評点値に関する区分け機能により、参照化合物 (mol 1) に対するそれらの類似性評点が、特定の閾値未満である可能性あるライブラリーのすべての分子 (mol 2) を列挙する工程 (工程17)、

を含むことを特徴とする、請求項1~7のいずれか1項記載の方法。

【請求項9】 以下:

—脂肪族アミノ基は、カチオン型であり、一方芳香族アミンは、中性とされること;

—生理学的条件下で中性pHで、プロトン化又は非プロトン化型の両方で出現しうる、イミダゾール環の存在を表示するために、特別なフラッグが使用されること;

—カルボキシラート、スルホナート、ホスファート基及びテトラゾールは、アニオンであると考えられること

を考慮して、関係する特異的化学基を照合することを特徴とする、請求項4記載の方法。

【請求項10】 空間保持基の方策が、全立体構造について反応性中心への適切なアクセス可能性をうまく保証したかどうかを照合するために、次に立体障害基準が、遂行されることを特徴とする、請求項5記載の方法であって、これらの基準が、

—保留配座異性体が冗長でないことを保証するための、異なる立体構造における原子間距離の比較;

—低エネルギーの立体構造に対してほぼ同一の幾何配置をとることが判った高エネルギー配座異性体を放棄するエネルギー基準

を含むことを特徴とする方法。

【請求項11】 分類のアーティファクトを回避するために、全対のファーマコホア特色における計算された原子間距離の分類が、「ファジー」なやり方で行われることを特徴とする、請求項8記載の方法。

【請求項12】 反応性プロフィールが、その第2の基礎単位へのカップリングの前に、第1の基礎単位の反応性中心にカップリングすべきトランスフォーマーを含むことを特徴とする (各合成プロトコルは、第1の基礎単位に付加すべき機能性トランスフォーマーを伴う)、請求項1~11のいずれか1項記載の方法。

【請求項13】 かさ高い空間保持基が、トリス (トリヨードシリル) メチル存在であることを特徴とする、請求項1~12のいずれか1項記載の方法。

【請求項14】 ファーマコホア特色の数が6であるならば、目下の幾何配置を記述する生成した立体構造フィンガープリントベクターが、252個の要素のベクターにより表されることを特徴とする、請求項1~13のいずれか1項記載の方法。

【請求項15】 各選択分子の配座異性体をリード化合物の配座異性体に重ね合わせることを試み、選択分子の類似基によりカバーされるリード化合物の官能基の数をカウントし、そして良好なフィンガープリント類似性評点及び良好な重ね合わせ評点を有する分子を選択することによる、重ね合わせ試験を特徴とする、請求項1~14のいずれか1項記載の方法。

【請求項16】 検索された構造の合成が、可能性あるライブラリーから実施され、

かつ生物学的試験に付すこと、及び検索された生成物において表されるすべてのBBのリストが、確立され、かつ生成に焦点を合わせたコンビナトリアルライブラリーが、このようなBBに基づくことを特徴とする、請求項1～15のいずれか1項記載の方法。

【請求項17】 各可能性あるコンビナトリアル生成物が、請求項1～16のいずれか1項に開示されるように得られるその分子フィンガープリントベクター、及びこの生成物を構成するラジカルの同定コードにより、このライブラリーにおいて表されることを特徴とする、可能性あるコンビナトリアル生成物のライブラリー。

【請求項18】 化合物の類似体を同定する方法であって、該化合物のフィンガープリントの調製、及び類似性評点のための、請求項17記載のライブラリーのスクリーニングを含むことを特徴とする方法。

【請求項19】 化合物の類似体を同定する方法であって、該化合物のフィンガープリントの調製、及び再帰的分割による、請求項17記載のライブラリーのスクリーニングを含むことを特徴とする方法。

【請求項20】 再帰的分割又は他の定量的構造-活性相関のような、データ発掘アプローチのための分子記述子としてのフィンガープリント (Fingerprints) の用途。

【請求項21】 図4に表される一般式(I)〔式中、Aは、C=O、C=S又はC H-OHを表し；n及びmは、相互に独立に、1、2又は3であり、Arは、芳香族基であり、そして炭素原子a及びbは、相互に結合してもよい〕の化合物。

【請求項22】 図7に示される一般式(II)〔式中、Yは、O、N又はCH₂であり、そして置換基Rは、複素環基を含む〕の化合物。

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年1月12日(2006.1.12)

【公表番号】特表2001-521943(P2001-521943A)

【公表日】平成13年11月13日(2001.11.13)

【出願番号】特願2000-519377(P2000-519377)

【国際特許分類】

【誤訳訂正書】

【提出日】平成17年11月4日(2005.11.4)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】特許請求の範囲

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 リード化合物と類似しているために潜在的に活性な合成類似体を、基礎単位化合物の参照ライブラリーから、及び該類似体のコンビナトリアル合成のための合成プロトコールから、迅速に検索する方法であって、

－基本的化学法則、及び場合により特異的反応性記述子に基づく反応性予測モデルを含む化学フィルターアルゴリズムにより、参照ライブラリー中の基礎単位を選択し、ここで、選択された基礎単位は、コンビナトリアル合成の化学プロセスにおける妥当な反応パートナーであり、その反応性中心を検出し、そしてその分子略図をコンビナトリアル生成物を作り上げる基礎構造であるラジカルに変換することからなる工程；

－これらを2D略図において一時的にかさ高い空間保持基に結合して、生じる複合体を立体構造体のサンプリングランに付して3D配座異性体のコレクションを得て、次に配座

異性体の反応性中心が立体的にアクセス可能であること、かつその自由結合価がそれ以前には空間保持基により占有されていた自由空間の領域に向いていることを保証するために、空間保持基を除去することによる、これらのラジカル³D多重立体構造モデルを樹立する工程；

－これらがある種の立体障害及び立体構造の多様性基準に従うことを確認後、これらの3D配座異性体を、コンビナトリアル生成物の「ゴーストデータベース」の入力となる3Dラジカルデータベースに登録し、ここで、「ゴーストデータベース」は、構成ラジカル³D配座異性体を共に結合させることにより、コンビナトリアル生成物のデータベースを作成するアルゴリズムを含むことからなる工程；

－ゴーストデータベース内のアクセス可能な任意の分子構造について、このような原子の化学的性質及びこれが置かれる分子環境を説明する基本的法則に基づき、ファーマコホア型の物理的性質の特色を示す任意の原子を検出し、そして各原子が該ファーマコホア特色の1つを示すすべての可能なファーマコホア特色の対を列挙し、ここで、これらのファーマコホア特色は、分子間相互作用の強度を決定することに関係しており、かつ疎水性、芳香族、水素結合ドナー、水素結合アクセプター、アニオン性及びカチオン性の少なくともいくつかを含むことからなる工程；

－該分子構造中に検出された各ファーマコホア特色の対について、この分子の全立体構造に関係する原子の間のすべての距離を計算し、該計算された距離をファジーなやり方で複数の距離分類に割り当て、そして距離分布密度を作成する工程；

－分子の目下の立体構造に関連するファーマコホア特色のすべての対の距離分布密度を含む立体構造フィンガープリントベクターを作成し、すべての考えられた立体構造の立体構造フィンガープリントから平均分子フィンガープリントを計算し、そして可能性あるライブラリーを構成及び供給するためにこの平均分子フィンガープリントに登録する工程；

－異なる結合親和性に関して識別力を最大化するために較正される重みづけ因子による、ファーマコホア特色の相対的重要性を説明する、2つの分子フィンガープリントの間の類似性の尺度を評価するための評点機能を定義する工程；及び

－リード化合物のフィンガープリントを作成し、上記評点機能によりこれらのフィンガープリントを可能性あるライブラリーの各分子フィンガープリントと比較し、そして評点値を上昇させるために、評点機能により特定の閾値未満の評点値が得られる、可能性あるライブラリーの分子を列挙する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項2】 少なくとも1つのリガンドが最も多様な選択において選ばれる、受容体の数を目的機能として利用することにより、「一般多様性パラダイム」における異なる受容体のリガンドのファミリーの間の識別力を最大化するために、評点機能の重みづけ因子が較正されることを特徴とする、請求項1記載の方法。

【請求項3】 任意の2つの活性化合物の間の平均距離を最小化し、かつ各活性化合物と任意の不活性化合物の間の相違点評点を最大化するような、所定受容体に対するライブラリーの一次スクリーニング結果により、「受容体指向性多様性パラダイム」において所定の受容体に結合する化合物の間の識別力を、これに関して結合親和性を持たないものと対比させて最大化するために、評点機能の重みづけ因子が較正されることを特徴とする、請求項1記載の方法。

【請求項4】 干渉する可能性のある反応性基を含みうる目下の基礎単位を放棄するため、及び／又はカップリング前の基礎単位に官能基を付加させるために、予備的照合工程を含めることを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項記載の方法。

【請求項5】 3D配座異性体の生成が、ファーマコホア特色に関連する選択されたラジカルを2D略図の分子構造の立体構造高速サンプリング解析から抽出すること、並びに各ラジカルに含まれる各特異的³化学基については、反応性中心の周囲の重要な立体障害の残りの立体構造及び他のサンプリングされたものと類似した立体構造を検出及び放棄することにより、幾何学フィルターでの構造情報のコード付け工程で完了することを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項記載の方法。

【請求項6】 ある参照ライブラリー及びあるセットの合成プロトコールから目下利用可能な基礎単位が、規則的に更新され、このような更新のそれぞれは、可能性あるライブラリーの更新を自動的に引き起こすことを特徴とする、請求項1～5のいずれか1項記載の方法。

【請求項7】 ある化合物ライブラリーの一次の「盲目」スクリーニングから出発するフィードバックループを定義し、かつ活性化合物の同定の工程を含む、発見パラダイムに、活性化合物の特異的な特色を認識するための予測モデルのパラメーターの調整及び調節、即時的方法による参照ライブラリーからのこれらの化合物の活性な可能性のある類似体の検索、これらの類似体の合成並びにパラメーターを更に正確にするためのスクリーニングを統合することを特徴とする、請求項1記載の方法。

【請求項8】 本質的に以下：

－必要な基及び干渉性基からなる目下の合成の反応性プロフィールを走査する工程（工程1）；

－選択した基礎単位が単一分子を含むかどうかを照合し、対イオンを削除する工程（工程2）；

－選択した基礎単位中の任意の干渉性基の存在を照合し、このような目下の基礎単位を廃棄する工程（工程3）；

－基礎単位中の必要な官能基の存在を照合し、第2の基礎単位との結合に関与する反応性中心を算出して反応性パートナーラジカル（S1、S2）を形成し、脱離基を除去する工程（工程4）；

－各ラジカル（S1、S2）の略図の重原子骨格に水素を付加し、少なくとも6つのファーマコホア特色、芳香族性、疎水性、水素結合ドナー性又はアクセプター性、全原子の正及び負電荷を照合及び列挙する工程（工程6）；

－ラジカルの2D略図をその自由結合価でかさ高い空間保持基に固定する工程（工程7）；

－この化合物の得られた2D略図を既知の立体構造サンプリングランに付して配座異性体のコレクションを得る工程（工程8）；

－得られた配座異性体（工程8）のそれぞれについて、空間保持基部分を切断及び削除し、それ以前には空間保持基により占有されていた空の領域に向いているラジカルの自由結合価を回復させる工程（工程9）；

－各保留配座異性体について、反応性中心を参照システムの原点に据え、かつZ軸に沿って自由結合価を整列させるために、参照システム（OXYZ）における座標変換を実施する工程（工程9）；

－各ラジカル（S1）をそのパートナー（S2）の全てとカップリングさせることにより得られるすべての化合物のリストを作成する工程（工程10）；

－列挙されたすべての対（工程10）をループし、目下のラジカル（S1、S2）を、得られた（工程9）すべてのこれらの利用可能な配座異性体及びそれ以前に使用された構成原子のファーマコホア特色のリストと一緒に蓄積し、新しい結合により連結した原子のファーマコホア特色を再評価する工程（工程11）；

－第1のラジカル（S1）の各配座異性体（S1i）を第2のラジカル（S2）の各配座異性体（S2j）と連結し、後者の座標をXOY面に対して鏡像化して、配座異性体の間に新しく形成した結合の正しい長さを回復させるために、これらを軸（Z）に沿って並進させ、そして新しい軸の周囲で回転させる工程（工程12）；

－ファーマコホア特色の対の距離分布密度を作成するために、各二量体の目下の立体構造のための完全なセットの原子間距離を評価し、ファーマコホア特色の所定の対とマッチする原子の対の間のすべての距離を距離分類に分類する工程（工程13）；

－ファーマコホア特色により得ることができる組合せの数に対する要素の数により目下の幾何配置を記述する生成した立体構造フィンガープリントベクターを表示する工程（各フィンガープリント要素（FP）は、所定の対のファーマコホア特色（fa、fb）とマッチする原子対の数と等しく、かつ上述の距離分類に含まれる距離で離されている）（工

程 14) ;

—立体構造フィンガープリントを合計して分子フィンガープリントベクターを得て、この合計を生成物の考えられた配座異性体の数に対して標準化することにより、この生成物を構成するラジカルの同定コードに関連させて蓄積される平均分子フィンガープリントを得る工程 (初期の合成プロセスを修飾し、かつ可能性あるライブラリーを定義する、すべての基礎単位の間の可能なカップリング生成物のすべてのフィンガープリントのコレクション) (工程 14) ;

—これらの参照化合物の略図がそのまま付されるラン立体構造アルゴリズムにより、直接生成される同じ手順によって、フィンガープリントの形の下で、リード化合物又は既知リガンド構造をコード付けする工程 (工程 15) ;

—各対の特色 (f a, f b) に対応する距離分布を連続的に比較する、評点機能を導入する工程 (工程 16) 及び

—類似性評点値に関する区分け機能により、参照化合物 (mol 1) に対するそれらの類似性評点が、特定の閾値未満である可能性あるライブラリーのすべての分子 (mol 2) を列挙する工程 (工程 17)、

を含むことを特徴とする、請求項 1~7 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 9】 以下:

—脂肪族アミノ基は、カチオン型であり、一方芳香族アミンは、中性とされること;

—生理学的条件下で中性 pH で、プロトン化又は非プロトン化型の両方で出現しうる、イミダゾール環の存在を表示するために、特別なフラッグが使用されること;

—カルボキシラート、スルホナート、ホスファート基及びテトラゾールは、アニオンであると考慮されること

を考慮して、関係する特異的化学基を照合することを特徴とする、請求項 4 記載の方法。

【請求項 10】 空間保持基の選択が、全ての立体構造について反応性中心への適切なアクセス可能性をうまく保証したかどうかを照合するために、次いで立体障害基準が遂行されることを特徴とする、請求項 5 記載の方法であって、これらの基準が、

—保留配座異性体が冗長でないことを保証するための、異なる立体構造における原子間距離の比較;

—低エネルギーの立体構造に対してほぼ同一の幾何配置をとることが判った高エネルギー配座異性体を廃棄するエネルギー基準

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 11】 分類のアーティファクトを回避するために、全対のファーマコホア特色における計算された原子間距離の分類が、「ファジー」なやり方で行われることを特徴とする、請求項 8 記載の方法。

【請求項 12】 反応性プロフィールが、その第 2 の基礎単位へのカップリングの前に、第 1 の基礎単位の反応性中心にカップリングすべきトランスフォーマーを含み、各合成プロトコルが、第 1 の基礎単位に付加すべき機能性トランスフォーマーを伴う、請求項 1~11 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 13】 かさ高い空間保持基が、トリス (トリヨードシリル) メチル存在であることを特徴とする、請求項 1~12 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 14】 ファーマコホア特色の数が 6 であり、目下の幾何配置を記述する生成した立体構造フィンガープリントベクターが、252 個の要素のベクターにより表されることを特徴とする、請求項 1~13 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 15】 各選択分子の配座異性体をリード化合物の配座異性体に重ね合わせることを試み、選択分子の類似基によりカバーされるリード化合物の官能基の数をカウントし、そして良好なフィンガープリント類似性評点及び良好な重ね合わせ評点を有する分子を選択することを含む、重ね合わせ試験を特徴とする、請求項 1~14 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 16】 検索された構造の合成が、可能性あるライブラリーから実施され、かつ生物学的試験に付すこと、及び検索された生成物において表されるすべての BB のリ

ストが、確立され、かつ生成に焦点を合わせたコンビナトリアルライブラリーが、このようなBBに基づくことを特徴とする、請求項1～15のいずれか1項記載の方法。

【請求項17】 可能性あるコンビナトリアル生成物の各々が、請求項1～16のいずれか1項に開示されるように得られるその分子フィンガープリントベクター、及びこの生成物を構成するラジカルの同定コードにより、このライブラリーにおいて表されることを特徴とする、可能性あるコンビナトリアル生成物のライブラリー。

【請求項18】 化合物の類似体を同定する方法であって、該化合物のフィンガープリントの調製、及び類似性評点のための、請求項17記載のライブラリーのスクリーニングを含むことを特徴とする方法。

【請求項19】 化合物の類似体を同定する方法であって、該化合物のフィンガープリントの調製、及び再帰的分割による、請求項17記載のライブラリーのスクリーニングを含むことを特徴とする方法。

【請求項20】 再帰的分割又は他の定量的構造-活性相関のような、データ発掘アプローチのための分子記述子としてのフィンガープリントの使用。

【請求項21】 図4に表される一般式(I)〔式中、Aは、C=O、C=S又はC H-OHを表し；n及びmは、相互に独立に、1、2又は3であり、Arは、芳香族基であり、そして炭素原子a及びbは、相互に結合してもよい〕の化合物。

【請求項22】 図7に示される一般式(II)〔式中、Yは、O、N又はCH₂であり、そして置換基Rは、複素環基を含む〕の化合物。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.